

*Verhalten der Renin- und Angiotensin I-Converting
Enzyme-Aktivitäten im Serum und Nierengewebe
der Ratte unter Kontrollbedingungen und nach
Katecholaminapplikation*

Peter Richter

*Diss.
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554811_0010

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Vorstände: Prof. Dr.med. K. Thureau

Prof. Dr.med. E. Gerlach

Prof. Dr.med. G. ten Bruggencate

Verhalten der Renin- und Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivitäten im Serum und Nierengewebe der Ratte unter Kontrollbedingungen und nach Katecholaminapplikation

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Richter

aus

Heidelberg

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Dahlheim
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Thureau
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	5.12.1935

Inhalt

- 1. Einleitung und Problemstellung
- 1.1. Das Renin-Angiotensin-System
 - 1.1.1. Angiotensinogen
 - 1.1.2. Renin
 - 1.1.3. Angiotensin I-Converting Enzyme
 - 1.1.4. Angiotensine
- 1.2. Regulation der Reninfreisetzung
 - 1.2.1. Macula densa - Theorie
 - 1.2.2. Barorezeptorentheorie
 - 1.2.3. Einfluß des sympathischen Nervensystems
und seiner Überträgersubstanzen
 - 1.2.4. Humorale Faktoren
- 1.3. Problemstellung
- 2. Methodik
 - 2.1. Operationstechnik
 - 2.2. Enzymbestimmungen
 - 2.2.1. Messung der Reninkonzentration
 - 2.2.1.1. Radioimmunologische Bestimmung der
Serum-Reninkonzentration

- 2.2.1.2. Angiotensin I Radioimmunoassay
- 2.2.1.3. Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde
- 2.2.1.3.1. Radioimmunologische Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde
- 2.2.1.3.2. Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde mit dem Rattentest (Bioassay)
- 2.2.2. Bestimmung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA)
- 2.2.2.1. Bestimmung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im Serum
- 2.2.2.2. Messung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im Nierenrindenhomogenat
- 2.3. Statistische Methoden
- 3. Ergebnisse und Diskussion
- 4. Tabellen
- 5. Literaturverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

A I	Angiotensin I
A II	Angiotensin II
A III	Angiotensin III
ACE	Angiotensin I-Converting Enzyme
ACEA	Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICE	Iso-Converting Enzyme
ICEA	Iso-Converting Enzyme-Aktivität
JGA	Juxtaglomerulärer Apparat
PRA	Plasma-Reninaktivität
RAS	Renin-Angiotensin-System
RIA	Radioimmunoassay
RPF	Renaler Plasmafluß
SRC	Serum-Reninkonzentration
ZNS	Zentrales Nervensystem

1.

Einleitung und Problemstellung

Renin-Angiotensin-System und sympathisches Nervensystem sind beide maßgeblich an der Aufrechterhaltung und Regulation der Nierenfunktion und auch der Kreislaufhomöostase beteiligt. Infolge ihrer Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und ihres Einflusses auf den Wasser- und Elektrolythaushalt stellen sie unter besonderen Bedingungen einen wesentlichen pathogenetischen Faktor für die Entstehung der Hypertonie dar (178). In einer Reihe von Untersuchungen wurde die Verknüpfung zwischen vegetativem Nervensystem und RAS nachgewiesen.

Renin, dessen blutdrucksteigernde Wirkung erstmals 1898 von Tigerstedt und Bergman (187) publiziert wurde, ist das am besten untersuchte Enzym des R A S.

Es spaltet enzymatisch vom Angiotensinogen (Reninsubstrat) das Dekapeptid Angiotensin I ab, das in einer zweiten, weiteren enzymatischen Reaktion mit Hilfe des Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) unter C-terminaler Abspaltung des

Dipeptid His-Leu in das Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt wird. A II ist die bedeutendste biologisch aktive Substanz des RAS. Es gibt Hinweise darauf, daß auch die Aktivität des ACE, das 1956 erstmals von Skeggs (180) im Pferdeplasma nachgewiesen wurde, vom vegetativen Nervensystem beeinflußt wird.

A II wird durch unspezifische Peptidasen - Amino-, Endo- und Carboxypeptidasen - auch Angiotensinasen genannt - abgebaut. Dabei kann das Heptapeptid Angiotensin III entstehen, das die Aldosteronsynthese stimuliert. Ferner kommt es zur Bildung biologisch inaktiver Peptide.

Da an der Angiotensin II-Bildung eine Reihe von Enzymen beteiligt ist, soll in den folgenden Abschnitten näher auf die einzelnen Komponenten des R A S eingegangen werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß intravenös applizierter Katecholamine - Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin - auf die Reninaktivität und die Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im Serum und der Nierenrinde im Vergleich zu einem mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollkollektiv zu ermitteln. Verwendet wurden narkotisierte normotone Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 180 und 320 g.

Da Dopamin in niedrigen Dosierungen eine Erhöhung, in hohen Dosierungen jedoch eine Verminderung der Nierendurchblutung bewirkt (70), wurden subpressorisch und pressorisch wirksame Konzentrationen verabreicht und deren Wirkung auf das RAS untersucht.

Voraussetzung für die quantitative Bestimmung der Enzymaktivitäten ist die Kenntnis der optimalen Reaktionsbedingungen. Diese wurden für die vorgesehenen Versuchsbedingungen ermittelt.

1.1.

Das Renin-Angiotensin-System

1.1.1.

Angiotensinogen (Reninsubstrat)

Beim Angiotensinogen handelt es sich um ein Glykoprotein mit einer Molmasse von etwa 58 000 (Schwein) (139). Das elektrophoretische Verhalten dieser Verbindung ist speziesabhängig: beim Schaf, bei der Kuh, beim Schwein und beim Kaninchen verhält sich das Reninsubstrat wie ein α_2 -Globulin, beim Menschen und beim Hund wie ein α_1 -Globulin, bei Ratte und Maus analog dem Albumin (72, 134).

Angiotensinogen wird hauptsächlich in der Leber gebildet und von dort in die Blut- und/oder Lymphbahn abgegeben (90). Es gibt aber auch Hinweise, daß einzelne Organe, wie Gehirn und Niere, über ein eigenständiges RAS verfügen (130). Zum Anstieg der Plasma-Angiotensinogenkonzentration kommt es bei Hypertonie (89), Hypoxie (74), Nephrektomie (123), bei ACTH bzw. Kortikosteroidbehandlung, bei Östrogentherapie und Schwangerschaft (123, 216). Zu einer Abnahme der Plasma-

Angiotensinogenkonzentration führt Adrenalektomie, Hypophysektomie und Leberparenchymverlust (89).

Mit steigender Plasma-Reninkonzentration fällt in der Regel die Angiotensinogen-Konzentration ab.

1.1.2.

Renin

Renin (EC 3.4.99.19) wird hauptsächlich in den juxtaglomerulären Zellen (epitheloide Zellen der Media der glomerulären afferenten Arteriole) gebildet. Aber auch in der Glandula submaxillaris der weißen Maus und Ratte (34, 138, 217), im Uterus und in der Placenta (2, 58), in den Wänden von Arterien und Venen (47, 75), in der Nebenniere (164), im Gehirn (59, 65, 66, 67, 68, 129), in Epiphyse und Hypophyse (81) findet eine Reninsynthese statt.

Renin ist ein thermolabiler Eiweißkörper mit Enzymcharakter. Die Molmasse beträgt beim renalen menschlichen Enzym ca. 42 000 (139). Das Renin der Rattenniere zeigt ein pH-Optimum von 6,5 (39). Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 30 und 60 Minuten (170). Der Abbau erfolgt in der Leber und Niere (39, 170), geringe Mengen werden renal ausgeschieden.

Bisher ist der Aufbau der Molekülstruktur nicht bekannt. Beim Menschen wurde ein zirkadianer Rhythmus der Plasma-Reninaktivität festgestellt, wobei das Maximum zwischen vier und zehn Uhr vormittags liegt; die geringste Aktivität findet man zwischen 16.00 und 18.00 Uhr (107).

Die biologische Funktion des Renin besteht in der enzymatischen Abspaltung des Dekapeptids Angiotensin I (beim Mensch: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) vom Renninsubstrat (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-R).

Es wirkt spezifisch auf die Bindung zwischen zwei Leucinmolekülen.

Eine Reihe von Ergebnissen weist darauf hin, daß Renin in einer inaktiven Form vorliegt und in eine aktive Form umgewandelt wird. Beim menschlichen Plasmarenin konnte dies durch eine Inkubation bei -4°C (Kryoaktivierung) bzw. durch Dialyse bei saurem pH (pH 3,3) -Säureaktivierung- oder durch eine Trypsinbehandlung nachgewiesen werden (8, 174).

Man nimmt an, daß es auf Grund der oben erwähnten Behandlungsmethoden zur Zerstörung von Proteaseinhibitoren kommt, was zur Aktivierung der Serin-Protease führt, die dann Prorenin in das aktive Renin umwandelt.

1.1.3.

Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE)

Beim ACE (EC 3.4.15.1) (56) handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine unspezifische Dipeptidylcarboxypeptidase (93), die C-terminale Dipeptide von einer Vielzahl von Substraten abspaltet. Voraussetzung ist, daß C-terminal eine Aminosäure mit freier Carboxylfunktion vorhanden ist. Das ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II. Dabei spaltet es die Dipeptidgruppe His-Leu vom Dekapeptid A I ab und verwandelt es in das biologisch hochaktive Oktapeptid A II. Wahrscheinlich handelt es sich beim Angiotensin I-Converting Enzyme und der Kininase II, die Bradykinin inaktiviert, um das gleiche Enzym (56). In vielen Geweben verschiedener Spezies konnte ACE nachgewiesen werden: Hoden, Nebenhoden, Lunge, Niere, Herz, Gehirn, Leber, Uterus, Lymphe und Plasma (38, 76, 139, 148, 162, 171); im Gehirn wurden die höchsten Aktivitäten im Corpus striatum, in der Substantia nigra, in der Hypophyse, im Nucleus caudatus und im SFO (Subfornical Organ) gemessen (56, 61).

Im Bereich des Plexus choroideus lag bei Ratten die Enzymaktivität bis um das Fünffzigfache höher als in den übrigen Arealen des Gehirns (61).

Mittels fluoreszenzimmunologischer Untersuchungen gelang es, das ACE im Endothel der Gefäße nachzuweisen (139). Sehr hohe Aktivitäten wurden in den pinocytischen Vesikeln des Endothels der Lungenkapillare ermittelt (12, 166, 183).

Das ACE der Niere ist im Endothel der Arteriolen und in den proximalen Tubuluszellen lokalisiert. Daraus stammt vermutlich auch das im menschlichen Urin vorkommende Converting Enzyme (56). Beim ACE handelt es sich um ein durch Cl^- aktivierbares Glykoprotein (118). Seine Molmasse ist speziesabhängig. Das pH-Optimum für die Bestimmung der Serum ACEA nach der von Lieberman (118) beschriebenen Methode liegt bei pH 8,3.

Das Angiotensin I-Converting Enzyme ist ein Metalloenzym, das Zn^{2+} enthält und durch EDTA, EGTA, BAL und Kationen wie Ni^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} und Cu^{2+} gehemmt werden kann. Nach Hemmung durch Chelatbildner kann es durch Zugabe von Ca^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} oder Zn^{2+} wieder aktiviert werden. Über die Wirkung der Sulfhydrylreagenzien (z.B. Glutathion) gibt es widersprüch-

liche Angaben (37, 91).

Ein Gift der Bothrops jararaca, das auch synthetisch hergestellt wird und als SQ 20 881 im Handel ist (Fa. Squibb), hemmt die ACE Aktivität (77, 139).

Eine pathologische Erhöhung der ACEA findet sich insbesondere bei der Sarkoidose, beim Morbus Gaucher und bei Lepra (118); in letzter Zeit konnte auch bei akuter Virushepatitis und Leberzirrhose sowie beim Diabetes mellitus eine Zunahme der ACEA gemessen werden (172). Zu einer erniedrigten Converting Enzyme-Aktivität kommt es bei Erkrankungen des Lungenparenchyms: Karzinom, Tbc, zystische Fibrose (218).

1.1.4.

Angiotensine

Lange galt das Angiotensin II als die einzig biologisch wirksame Substanz des RAS. Inzwischen haben Untersuchungen ergeben, daß auch Angiotensin I und Angiotensin III biologisch wirksam sind. A I soll die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark stimulieren (149 , 151). Aus peripheren sympathischen Neuronen erleichtert es die Noradrenalinfreisetzung (101, 106). Im ZNS zeigt sich ein zentral vermittelter pressorischer Effekt (27). An der perfundierten Niere kommt es zu einem Abfall der Durchblutung im inneren Cortex und in der Medulla (98, 207). Die intrarenale Wirkung des Angiotensin I kann durch Angiotensin-Antagonisten aufgehoben werden (139).

Es wird behauptet, daß Angiotensin I in physiologischen Konzentrationen keine oder nur eine geringe Wirkung an den Zielorganen entfaltet (148).

Angiotensin II ist ein Oktapeptid, das mit Hilfe der katalytischen Wirkung des Converting Enzyme entsteht. Dabei wird enzymatisch das Dipeptid His-Leu vom Dekapeptid Angiotensin I abge-

spalten. A I und A II werden von unspezifischen Angiotensinasen - Amino-, Endo- und Carboxypeptidasen - abgebaut.

Angiotensin II entfaltet an verschiedenen Strukturen seine biologische Aktivität.

Es ist die am stärksten pressorisch wirksame Substanz, die man bisher kennt. Angiotensin II greift direkt an der glatten Gefäßmuskulatur an. Die Arteriolen kontrahieren sich, und über eine Widerstandserhöhung kommt es zu einem Blutdruckanstieg.

Die verschiedenen Gefäßregionen werden davon unterschiedlich betroffen. Die stärkste Drosselung der Durchblutung findet sich im Gebiet der Niere, der Haut und bei den Splanchnikusgefäßen (63, 78, 113). Die Steigerung des Blutdrucks bleibt nach totaler Zerstörung des ZNS, nach Rückenmarksdurchtrennung, nach Adrenalektomie, nach Sympathektomie oder nach Spinalanästhesie erhalten. Die Applikation von Atropin, Ganglienblockern oder α -Sympatholytika hebt die pressorische Angiotensin-Wirkung nicht auf (125). A II greift lokal an der Gefäßmuskulatur an, unabhängig vom Einfluß des vegetativen Nervensystems.

Am Herzen entfaltet Angiotensin II einen positiv inotropen Effekt (25, 46, 64, 86, 94, 112, 116). Da diese Wirkung durch Denervierung ausgeschaltet werden kann, vermutet man eine zusätzliche Stimulation des sympathischen Nervensystems.

Uneinheitlich sind die Einflüsse auf die Herzfrequenz; sowohl Tachykardien als auch Bradykardien werden beschrieben (143).

Werden Angiotensin-Infusionen direkt in die A.carotis oder die A.vertrebalis infundiert, erzielt man einen weitaus stärkeren Druckanstieg als bei peripherer, intravenöser Applikation. Dies wird auf eine Stimulation der Area postrema der Medulla oblongata zurückgeführt (195, 196).

Ein eigenständiges Renin-Angiotensin-System des Gehirns wird beschrieben (61, 65, 66, 67, 68, 129). Intraventriculäre Injektionen von A II lösen ein Durstgefühl aus und setzen ADH frei (87, 175). SFO (Subfornical Organ) und OVLT (Organum Vasculosum of the Lamina Terminalis), die außerhalb der Blut-Hirnschranke im Bereich des anteroventralen dritten Ventrikels gelegen sind und über A II empfindliche Rezeptoren verfügen sollen, könnten durch die intracerebroventriculäre Injektion stimuliert werden. Dieser Reiz führt möglicherweise zu einem systemischen Blutdruckanstieg sowie zu einer vermehrten ADH-Freisetzung (61).

In der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde stimuliert

A II die Aldosteronsynthese (79).

Im Nebennierenmark beobachtet man einen Anstieg der Kate-

cholaminfreisetzung (153). Wahrscheinlich depolarisiert

Angiotensin II die chromaffinen Zellen, und über einen ver-

mehrten Calciumeinstrom kommt es zu einer gesteigerten Kate-

cholaminausschüttung (52).

Eine zentrale Stimulation steigert zusätzlich die Sekretions-

rate der Katecholamine. Außerdem beobachtet man eine vermehr-

te Freisetzung von Acetylcholin und Noradrenalin aus den

ganglionären Fasern des vegetativen Nervensystems (146). Ne-

ben der indirekten Wirkung über Aldosteron diskutiert man

einen direkten Einfluß des Angiotensin II auf den tubulären

Natrium-Rücktransport sowie eine Beeinflussung der glomerulä-

ren Proteinpermeabilität (117).

An der glatten Muskulatur des Uterus und des Dünndarms stei-

gert A II die Motilität (89, 125); im Intermediärstoffwech-

sel wird eine Stimulation der Gluconeogenese am isolierten

Rattennierentubulus beobachtet (80).

Dem Angiotensin III schreibt man eine Stimulation der Aldo-

steronsynthese und Aldosteronfreisetzung zu (22).

1.2.

Regulation der Reninfreisetzung

Für die renale Reninfreisetzung werden mehrere Regulationsmechanismen diskutiert: 1. Macula densa - Theorie, 2. Barorezeptorentheorie, 3. Einfluß des sympathischen Nervensystems und seiner Überträgersubstanzen und 4. humorale Faktoren.

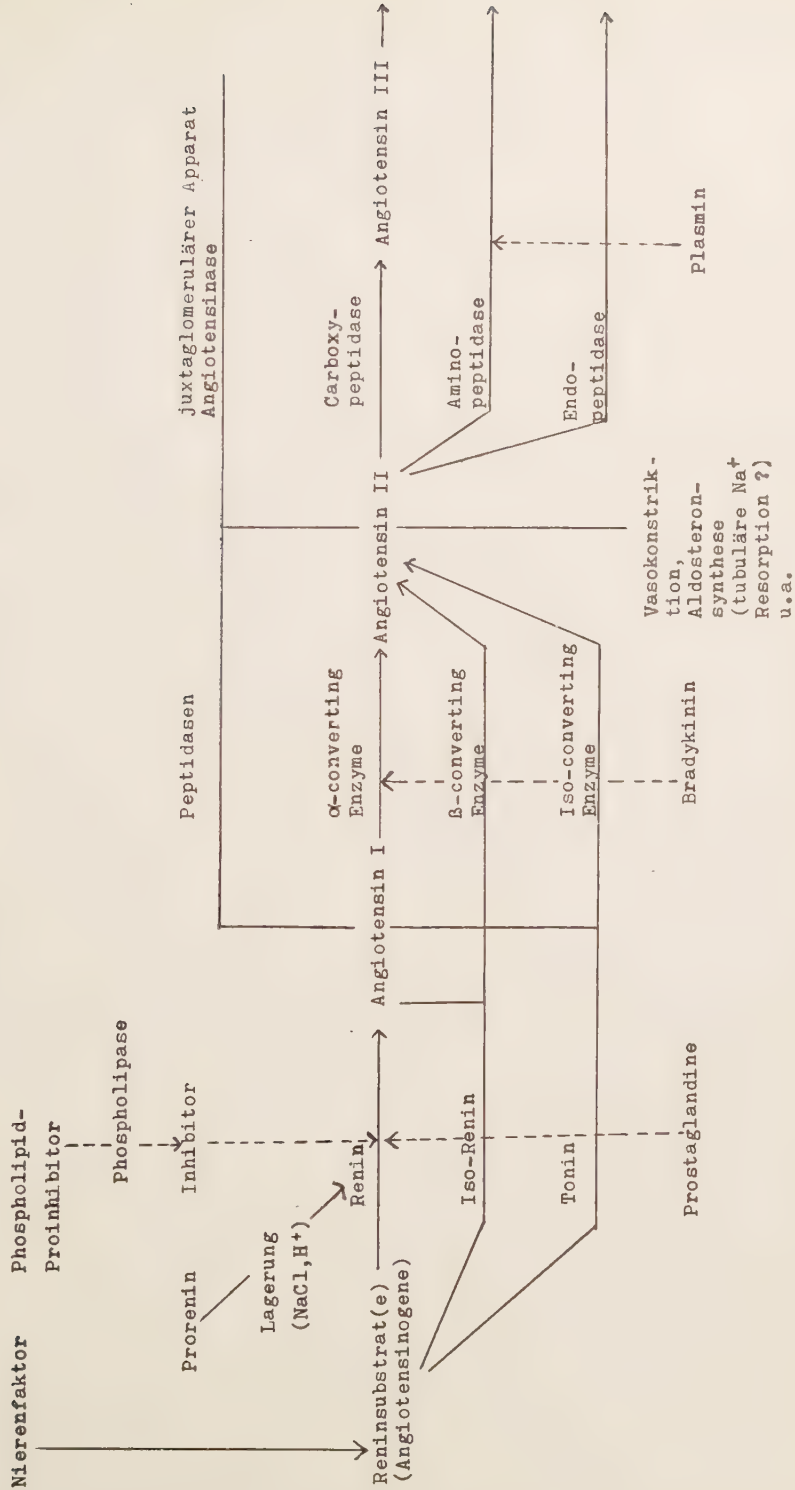
1.2.1.

Macula densa - Theorie

Der juxtaglomeruläre Apparat ist nach Barajas (13) am Hilus eines Glomerulum gelegen. Er besteht aus einem vaskulären Anteil - der afferenten und efferenten Arteriole - dem extraglomerulären Mesangium, zu dem Barajas die Goormaghtighschen Zellen zählt, und einem tubulären Anteil - der Macula densa im Bereich des distalen Tubulus. Die morphologischen Besonderheiten des JGA ließen Goormaghtigh eine funktionelle Beziehung zwischen Macula densa und den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriole als möglich erscheinen (71).

In der Annahme, die tubuläre Natriumkonzentration im Bereich der Macula densa sei maßgeblich an der Regulation der

Renin-Angiotensin-Aldosteron -System (nach Dahlheim [24])



juxtaglomerulären Durchblutung beteiligt, führten Thureau et al. eine Serie von Mikropunktionsversuchen durch (189, 190, 191, 192). Man beobachtete an Rattennieren bei retrograden Mikropfusionen von isotonen und hypertonen Natriumchloridlösungen an der Macula densa eine Lumenverkleinerung bzw. einen Kollaps des zum Nephron gehörenden proximalen Tubulus und eine Zunahme der Reninaktivität im juxtaglomerulären Bereich (190). Thureau nimmt an, daß die lokal gesteigerte Reninaktivität in den epitheloiden Zellen des JGA zu einer erhöhten Angiotensin II Bildung in der Wand der afferenten Arteriole führt. Das vaskokonstriktorisch wirksame Oktapeptid sollte eine Verengung der afferenten Arteriole bewirken, was eine Herabsetzung der GFR zur Folge hätte.

Vander hingegen beobachtete, daß eine gesteigerte Reninaktivität - hervorgerufen durch Aortenkonstriktion - nach Gabe eines osmotisch wirksamen Diuretikums abnahm (198, 200). Daraus zog er die indirekte Schlußfolgerung - ohne den Nachweis direkter experimenteller Untersuchungen zu erbringen -, daß die durch die Diuretikagabe hervorgerufene Erhöhung der Natriumkonzentration im Bereich der Macula densa die Reninfreisetzung blockiere, eine Erniedrigung der Natriumkonzentration in diesem Bereich hingegen die Enzymabgabe stimuliere.

1.2.2.

Barorezeptorentheorie

Die Bedeutung des renalen Perfusionsdrucks für die Reninfreisetzung wurde von Tobian dargelegt. Er beobachtete nach einem Anstieg des Perfusionsdrucks am isolierten Rattennierenpräparat eine Abnahme der Granulation in den epitheloiden Zellen des JGA. Diese gelten als Ort der Reninsynthese; sie befinden sich in der Media der Gefäßwand der afferenten Arteriole (13). Phylogenetisch sind sie wahrscheinlich aus glatten Muskelzellen hervorgegangen. Auf Grund des oben genannten Befunds schloß der Autor, daß ein Druckabfall im Bereich der afferenten Arteriole zu einem Anstieg der Reninfreisetzung führen müsse (193).

Am Modell einer nicht filtrierenden Hundeniere konnten Blaine et al. nachweisen, daß sowohl eine Hämorrhagie als auch eine suprarenale Aortenkonstriktion eine Steigerung der PRA hervorriefen (19). Sie hatten bei ihren Untersuchungen die Macula densa ausgeschaltet. Nachdem für zwei Stunden die Nierenarterien unterbunden und die Ureteren ligiert waren, wurden die Versuchstiere (Hunde) dialysiert. Am vierten Tag wurde dann die Hämorrhagie

bzw. Aortenkonstriktion durchgeführt. Um weitere Faktoren, die die Reninfreisetzung beeinflussen, auszuschalten, nahm man zusätzlich eine Adrenalektomie und eine Denervierung der nichtfiltrierenden Niere vor. Eine gesteigerte Reninfreisetzung wurde auch unter diesen Bedingungen nach Hämorrhagie bzw. suprarenaler Aortenkonstriktion gemessen.

Mit diesem Vorgehen hatte Blaine die juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriole vom Einfluß der Macula densa (nichtfiltrierende Niere), vom sympathischen Nervensystem (renale Denervierung) und von zirkulierendem Adrenalin (Adrenalektomie) isoliert.

Vander (198) postuliert für eine gesteigerte Reninfreisetzung folgende Bedingungen: 1. einen Abfall des intraluminalen Drucks innerhalb der Arteriole in Höhe der juxtaglomerulären Zellen, 2. einen Abfall des transmuralen Druckgradienten und 3. einen Abfall der Wandspannung der afferenten Arteriole.

1.2.3.

Einfluß des sympathischen Nervensystems und seiner Überträger-
substanzen

In einer elektronenmikroskopischen Studie über die Innervation
des JGA beschrieb Barajas (13) nichtmyelinisierte Nervenfasern
an der afferenten Arteriole. Wagermark (212) wies mittels einer
histochemischen Fluoreszenzmethode sympathische Nervenfasern
in den Wänden der juxtaglomerulären Arteriolen nach. Anhand
einer elektronenmikroskopischen Studie beschrieb Hartroft (83)
sympathische Nervenfasern an der Macula densa. Diese morpholo-
gischen Erkenntnisse warfen die Frage auf, ob das sympathische
Nervensystem und seine Überträgersubstanzen an der Reninfrei-
setzung aus den epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Appa-
rats beteiligt sind.

In einer Reihe von Untersuchungen wurden die Nierennerven
direkt elektrisch stimuliert (50, 120, 188, 197). Hierbei be-
obachtete man einen Anstieg der PRA.

La Grange konnte einen Anstieg der Reninsekretion erzielen,
ohne eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate fest-
zustellen (114). Thames vermutet, daß das vegetative Nerven-

system die Intensität der Reninfreisetzung moduliert (188). Er hatte in seinen Untersuchungen die Nierennerven so niederfrequent (0,25 Hz) stimuliert, daß keine vermehrte Reninfreisetzung gemessen werden konnte; auch die renale Durchblutung und die Natriumausscheidung blieben unverändert. Wurde jedoch bei den Versuchstieren die Aorta konstringiert und gleichzeitig Furosemid appliziert, kam es bei niederfrequenter Nierennervenstimulation zu einer stark vermehrten Reninfreisetzung.

Die elektrische Reizung bestimmter Bezirke des ZNS beeinflusst ebenfalls die Plasmareninaktivität. So führte die Stimulation des zentralen Höhlengrau (Hund), der medulla oblongata und der dorsolateralen Pons (Katze) zu einer gesteigerten PRA (147, 160, 195, 196). Auch dem Hypothalamus wird eine Beteiligung an der Kontrolle der Reninfreisetzung zugeschrieben. Die elektrische Stimulation der posterioren Hypothalamusregion führte zu einer beträchtlichen Steigerung der PRA (136). Die Reizung des lateralen Hypothalamus ergab vergleichbare Ergebnisse (223). Eine Stimulation der tuberalen Region des Hypothalamus dagegen be-

wirkte eine verminderte PRA (224). Dieses Areal gilt als Schaltstation des sympathischen Vasodilatatorenzentrums und hat eine enge Verbindung zur Freisetzung hypophyseotroper Hormone (136).

Mittels einer ventriculo-cisternalen Perfusion mit einer Cerebrospinalflüssigkeit, die eine niedrige Natriumkonzentration aufwies, gelang es, eine vermehrte Reninfreisetzung zu erzielen (132).

Ein Anstieg der Reninfreisetzung ließ sich nach intrarenaler und systemisch intravenöser Adrenalin- oder Noradrenalinapplikation nachweisen (5, 103, 186, 197, 204, 214, 220). Möglicherweise greifen die Katecholamine direkt an β -Rezeptoren der epitheloiden Zellen des JGA an (4, 6, 7). Ob diese Rezeptoren dem Subtyp β_1 oder β_2 angehören, ist noch nicht eindeutig geklärt (4, 140). Auch alpha-adrenerge Strukturen könnten an der Reninfreisetzung beteiligt sein (194).

1.2.4.

Humorale Faktoren

Die intravenöse Infusion von synthetischem Angiotensin II-Amid führte beim Hund, beim Schaf und beim Menschen zu einer Abnahme der Reninsekretion (21, 30, 176, 202). Schon geringe Dosierungen reichten dazu aus. Man vermutet, daß es über einen negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer gedrosselten Reninsekretion kommt (202, 21). Diese Hypothese ließ sich durch Untersuchungen mit dem kompetitiven Angiotensin II-Antagonisten Saralasin stützen (139).

Die Bedeutung der Kaliumkonzentration wurde zum ersten Mal von Veyrat (210) beschrieben. Er beobachtete beim gesunden Menschen und beim Hypertoniker, daß bei Kaliumbelastung die PRA sank, bei Kaliumverarmung hingegen anstieg. Zu vergleichbaren Resultaten kam Vander (199).

Niedrige Natriumkonzentrationen im Plasma, hervorgerufen durch eine Peritonealdialyse, führte zu einem Anstieg der Reninfreisetzung. Dieser Effekt konnte mit einer anschließend verabreichten hypertonen Salzlösung aufgehoben werden (221).

Eine Abnahme der Reninfreisetzung konnte nachgewiesen werden, nachdem ADH intravenös appliziert worden war.

1.3.

Problemstellung

Über die Abhängigkeit des Renin von vegetativen Einflüssen gibt es, wie die vorherigen Abschnitte zeigen, eine Reihe von Hinweisen und Erkenntnissen. Man weiß jedoch nur wenig über das Verhalten des ACE im Serum und in den Geweben - insbesondere in der Niere - nach Stimulation des sympathischen Nervensystems. In der vorliegenden Arbeit soll über die systemische, intravenöse Katecholaminapplikation eine solche Stimulation simuliert und dabei gleichzeitig das Verhalten von Renin und Converting Enzyme im Serum und in der Niere untersucht werden. Da es Hinweise auf die Existenz eines renalen Iso-Converting Enzyme gibt, das sich in seinem enzymatischen Verhalten von dem im Plasma vorkommenden ACE unterscheidet, und über dessen physiologische Bedeutung bisher nur wenig bekannt ist, wurde sein Verhalten unter Kontrollbedingungen und nach Katecholaminapplikation untersucht.

Die Abhängigkeit der Enzyme untereinander und die Beziehung zwischen Enzymen und Kreislaufparametern sollen anschließend dargestellt werden.

2.

Methodik

2.1.

Operationstechnik

Verwendet wurden männliche und weibliche Albinoratten vom Wistarstamm mit einem Körpergewicht zwischen 180 und 320 g. Für die Narkose injizierten wir 110 mg/kg Körpergewicht Inactin Byk-Gulden (Thiobutabarbital) intraperitoneal.

Nach einer Längsinzision der Haut in Halsmitte wurde die Trachea freipräpariert und unterhalb des Kehlkopfes etwa in Höhe des zweiten Trachealrings gefensternt (Länge ca. 3 mm). Anschließend führte man eine PVC-Trachealkanüle (Innendurchmesser 1 mm) ein und befestigte sie mit einem dünnen Faden. Die Tiere atmeten spontan und wurden gegebenenfalls über einen Polyäthylenkatheter, der auf die Nadel einer Injektionsspritze aufgesteckt war, vorsichtig abgesaugt.

Nachdem die rechte A. carotis unter Schonung des N. vagus freigelegt worden war, wurde sie distal abgebunden und mit einem ausgezogenen Polyäthylenkatheter herzwärts kanüliert. Darüber konnte mit Hilfe eines Statham Transducer mit angeschlossenem Druckver-

stärker (Fa. Hellige) und einem Rikadenkischreiber fortlaufend der arterielle Blutdruck gemessen werden. Die V. jugularis wurde links freipräpariert, distal abgebunden und herzwärts mit einem ausgezogenen Polyäthylenkatheter kanüliert. Über diesen venösen Zugang infundierten wir zunächst eine 0,9 %ige NaCl-Lösung mit einer konstanten Geschwindigkeit von 30 μ l/min über eine Infusionspumpe.

2.2.

Enzymbestimmungen

2.2.1.

Messung der Reninkonzentration

2.2.1.1.

Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Reninkonzentration (SRC)

Die anfängliche Angiotensin I-Bildungsgeschwindigkeit wurde als Maß der SRC verwendet. Diese konnte nach Zugabe von angereicher-tem Ratten-Reninsubstrat radioimmunologisch gemessen werden, wo-bei nur ein sehr geringer Substratumsatz erforderlich war.

Der Inkubationsansatz - Gesamtvolumen 205 µl - bestehend aus den verdünnten Serumproben (Verdünnung 1:3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) 100 µl, der in 0,154 M. Phosphatpuffer, pH 6,5, gelösten Reninsubstratlösung (100 mg/ml) 100 µl und dem Blockergemisch 5 µl (siehe 2.2.1.2. F) - wurde im Eisbad angesetzt. Die Blocker sollten den Abbau des Angiotensin I durch Angiotensinasen und die Umwandlung durch ACE in Angiotensin II verhindern.

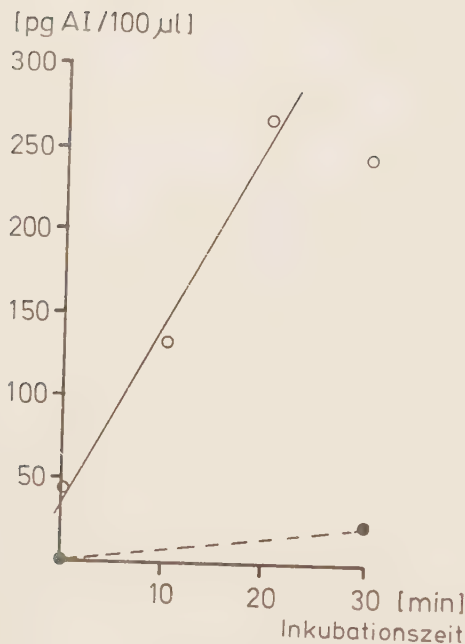


Abbildung 1

Reaktionskinetische Bestimmung der Angiotensin I-Bildung (Reninkonzentration) im verdünnten Serum
 Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C ; pH = 6,5;
 Reaktionsdauer = 0-10-20-30 Minuten; Reaktionsvolumen $\text{O} = 100\text{ }\mu\text{l}$ verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl Lösung) +
 100 μl Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 5 μl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)
 ● Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer pH 6,5) nach Zusatz von 100 μl NaCl-Lösung (0,9 %) + 5 μl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F) [Leerwert]

In Eppendorfreaktionsgefäßen wurde der Inkubationsansatz bei 37°C im Eppendorffthermostaten inkubiert. Enzymkinetisch be-

stimmte man die zeitliche Abhängigkeit der anfänglichen Angiotensin I-Bildung. Dazu wurden im Abstand von 10 Minuten je 25 µl aus dem Inkubationsgemisch entnommen und der Angiotensin I-Gehalt radioimmunologisch bestimmt. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, zeigte die Angiotensinbildung bis zur zwanzigsten Minute einen linearen Kurvenverlauf.

Für die Bestimmung der Reninkonzentration im Serum setzten wir eine Inkubationszeit von 15 Minuten fest.

Es wurden vier Proben zu je 25 µl entnommen - eine zu Inkubationsbeginn (Nullwert), drei nach 15 Minuten - und sofort ins Eisbad gestellt. Im Leerwert, in den wir anstatt der Serumprobe das entsprechende Volumen 0,9 %ige NaCl-Lösung eingesetzt hatten, ermittelten wir nach 30 Minuten einen Angiotensingehalt von 20 pg/100 µl. Dies ist wahrscheinlich auf eine restliche Reninaktivität im Substrat zurückzuführen.

Zu jeder dieser Proben gaben wir in der angegebenen Reihenfolge 475 µl 0,15 M Phosphatpuffer, pH 7,4; 50 µl radioaktiv markiertes Angiotensin I (¹²⁵J) und 50 µl Angiotensin I - Antikörper. Dieser Ansatz wurde mit einem Vortex Mixer etwa drei Sekunden geschüttelt. Anschließend erfolgte eine 20 - 24 stündige Inkubation bei etwa + 4° C im Kühlraum.

Während dieser Zeit stellte sich ein Gleichgewicht zwischen Antigen und Antikörper ein. Das in den Proben enthaltene Angiotensin I verdrängte, je nach Konzentration, mehr oder weniger 125 J-Angiotensin I aus der Antikörperbindung. Das gebundene 125 J-Angiotensin I diente als Maß für den Angiotensingehalt der Probe. Um nicht gebundenes Antigen von an Antikörper gebundenem zu trennen, pipettierte man 750 μ l einer mit Dextran beschichteten Aktivkohlesuspension (siehe 2.2.1.2. E) zu dem Gemisch, schüttelte es etwa drei Sekunden mit dem Vortex Mixer und ließ die Proben zehn Minuten im Eisbad stehen. Anschließend wurde die Suspension bei $+4^{\circ}$ C in einer Hettich Roto-Silenta II Kühlzentrifuge mit 1460 g zentrifugiert.

Den den Antigen-Antikörperkomplex enthaltenden Überstand dekantierten wir in Plastikröhrchen und bestimmten die Radioaktivität mit Hilfe eines γ -Zählers (LKB Wallace, 1270 Rack-gamma). Das Verhältnis von an Antikörper gebundenem zu insgesamt zugesetztem 125 J-Angiotensin I diente als Maß der Angiotensin I-Aktivität. Die für die Auswertung notwendige Eichkurve erstellten wir anhand einer A I Verdünnungsreihe, die aus einer Stammlösung, deren Angiotensin I Gehalt bekannt war (ca. 1059 μ Ci/ μ g), hergestellt wurde. Aus der Stammlösung stellten wir folgende Ver-

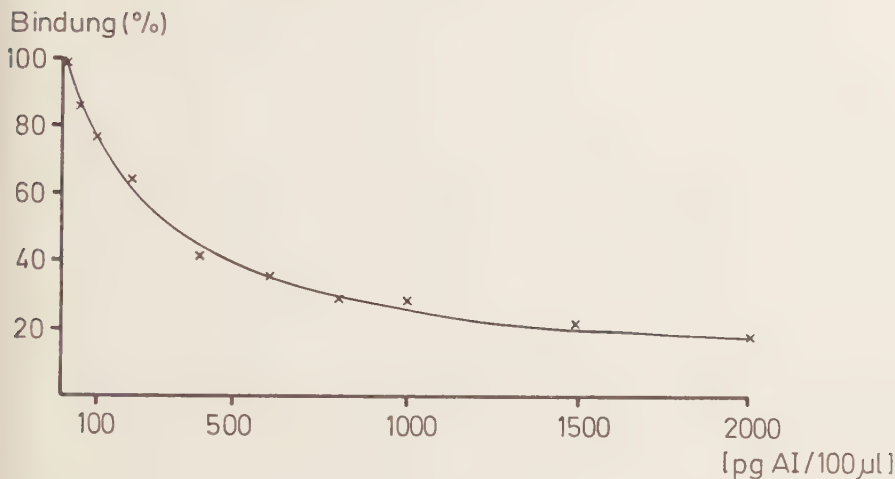


Abbildung 2

Beispiel einer Eichkurve für die radioimmunologische Angiotensin I-Bestimmung

Ordinate: prozentuale Angiotensin I-Angiotensin I-Antikörperbindung (Bindung %)

Abszisse: Konzentration des Angiotensin I-Standard [pg/100 µl]

dünnungen her: 25-50-100-200-400-800-1500 und 2000 pg/100 µl.

In den Assay setzte man zu 100 µl Standard 400 µl 0,15 M Phosphatpuffer, pH 7,4; 50 µl 125 J A I und 50 µl Antikörper ein.

Das weitere Vorgehen beim Radioimmunoassay erfolgte wie oben beschrieben.

Mit diesen Werten des Standard wurde für jede Meßreihe eine Eichkurve ermittelt. Die prozentuale Bindung (%B) des Angiotensin an Antikörper errechnete sich aus folgendem Ansatz:

$$\frac{\text{Zählrate des an Antikörper gebundenen A I (Überstand)} \times 100}{\text{Zählrate des gebundenen A I} + \text{Zählrate des freien A I (Kohle)}}$$

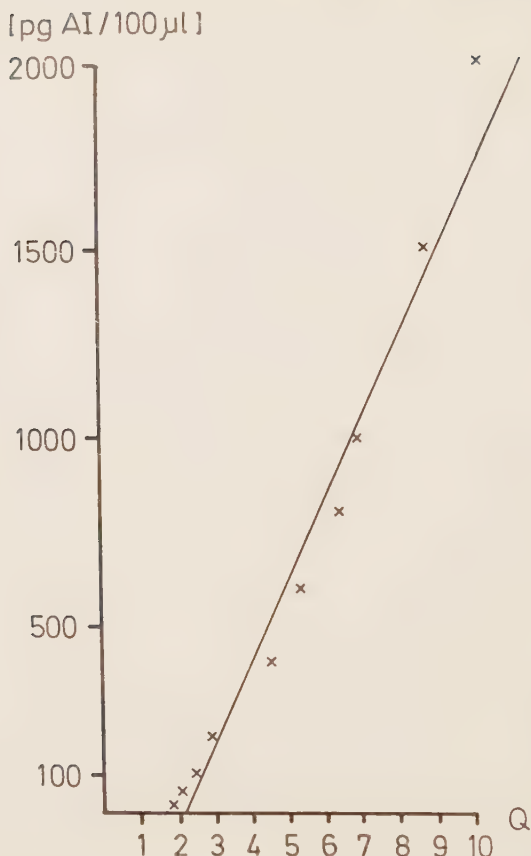


Abbildung 3

Beispiel einer Eichkurve für die radioimmunologische Angiotensin I-Bestimmung (lineare Auftragung)

Ordinate: Konzentration des Angiotensin I-Standard [pg/100 µl]

Abszisse: Quotient $Q = \frac{\text{Zählrate des insgesamt eingesetzten } ^{125}\text{J-A I}}{\text{Zählrate des an Antikörper gebundenen } ^{125}\text{J-A I}}$

Aus der sich daraus jeweils ergebenden Eichkurve (Abbildung 2) wurde der in den Plasmaproben enthaltene Angiotensin I-Gehalt ermittelt. Eine besser ablesbare lineare Eichkurve ergab sich, wenn man das Verhältnis Total (Zählrate des insgesamt eingesetzten $^{125}\text{J-Angiotensin I}$) zu AK (Zählrate des an Antikörper gebundenen $^{125}\text{J-Angiotensin I}$) in einer Eichkurve aufgetragen hatte (Abbildung 3).

2.2.1.2.

Angiotensin I Radioimmunoassay

Zusammensetzung der für den A I-Radioimmunoassay erforderlichen
Lösungen

A. Phosphatpuffer

0,15 M Phosphatpuffer pH 7,4

1) 0,15 M Na_2HPO_4 Lösung (Fa. Merck)

26,6985 g Na_2HPO_4 wurden in 1 l Aqua bidest. gelöst.

2) 0,15 M KH_2PO_4 Lösung (Fa. Merck)

10,2068 g KH_2PO_4 wurden in 500 ml Aqua bidest. gelöst.

3) Rindergammaglobulinlösung (1 g/l) (Fa. Serva)

4) Bacitracinlösung (1000 E/ml)

Zunächst wurden Rindergammaglobulin (1 g/l) und Bacitracin
(100 E/0,1 ml Phosphatpuffer) in Lösung 1 aufgelöst. Anschließend
gab man unter ständiger pH-Messung und andauerndem Rühren un-
gefähr 200 ml Lösung 2 in Lösung 1 - ungefähr 800 ml -, bis
sich pH 7,4 eingestellt hatte. Der Phosphatpuffer wurde im Kühl-
schrank aufbewahrt und nicht länger als vierzehn Tage verwendet.

B. Angiotensin I-Standardlösung (Fa. Beckmann)

Mit Aqua dest. wurde eine Stammlösung (1 mg/ml) hergestellt

Gesamtvolumen: 5 ml

C. Antiserum

Durch Immunisierung wurde Kaninchenantiserum gegen Angiotensin I im Physiologischen Institut hergestellt. Es konnte ab einem Titer 1 : 1000 verwendet werden.

D. Angiotensin I etwa 1059 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ (Fa. NEN, Dreiech)

E. Dextranbeschichtete Aktivkohlesuspension

Zu 1 g Aktivkohle - Dextrangemisch [10 Teile Kohle (Fa. Serva, Heidelberg) und ein Teil Dextran T 70 (Pharmacia, Uppsala)] wurde 180 ml 0,06 M Phosphatpuffer (Ansatz siehe unten) pH 7,4 gegeben. Um ein Absetzen der Kohle zu verhindern, mußte während des Pipettierens die Lösung mit einem Magnetrührer in Suspension gehalten werden.

Ansatz des 0,06 M Phosphatpuffers, pH 7,4:

5,300 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Fa. Merck)

1,863 g EDTA (Titriplex III) (Fa. Merck)

0,500 g Rinderserumalbumin (Fa. Serva)

F. Blockergemisch

1) 2,00 g EDTA (Fa. Merck)

2) 6,60 g 8-Oxychinolin (Fa. Merck)

Unter leichtem Erwärmen im Wasserbad (37° C) wurden 1) und 2) in einem mit 80 ml Isopropylalkohol (20 %) gefüllten Meßkolben (100 ml) gelöst.

3) 0,8 ml BAL (Fa. Merck)

Anschließend fügte man 0,8 ml BAL hinzu und schüttelte die Flüssigkeit solange, bis eine klare gelbe Lösung entstand. Bis zur Eichmarke wurde der Meßkolben mit Isopropylalkohol (20 %) aufgefüllt.

Das Blockergemisch konnte bei Zimmertemperatur bis zu einer Woche aufbewahrt werden.

2.2.1.3.

Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde

2.2.1.3.1.

Radioimmunologische Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde

Nach Eröffnung des Abdomens der Ratte durch einen medianen Unterbauchschnitt und Abdrängen des Darms wurde in die Aorta abdominalis - oberhalb der Aufzweigung in die Aa.iliacae communes - die Nadel einer mit 0,9 %igen NaCl-Lösung gefüllten Injektionsspritze (10 ml) eingestochen. Nachdem beide Nieren blutfrei gespült waren, durchtrennte man die Aorta oberhalb der Aa.renales, nahm beide Nieren schnell heraus und legte sie nach Entfernung der Nierenkapsel sofort auf Eis. Anschließend dissezierten wir die Nierenpole und zerlegten das verbliebene Mittelstück mit einer scharfen Rasierklinge in etwa 1 mm dünne Schnitte. Darauf wurde die Nierenrinde vom Nierenmark getrennt. Das zur Bestimmung des Reningehalts vorgesehene Gewebe bewahrten wir bis zur weiteren Aufbereitung bei -80° C auf.

Am Tag der Messung ließ man es bei Zimmertemperatur auftauen. Anschließend wogen wir 1 g Gewebe (Feuchtgewicht) ab und versetzten es mit 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5.

Die Homogenisation erfolgte nach der Methode von Potter-Elvehjem. Das Gewebe wurde 3 x 1 Minute - mit je einer Minute Pause - in einem Pottergefäß unter ständiger Kühlung homogenisiert. Danach erfolgte eine Ultraschallbehandlung - 15 x 2 Sekunden, mit je einer Sekunde Pause (MSE Ultraschallhomogenisator, Amplitude 6 μ). Zu 10 μ l des homogenisierten Gewebes gaben wir 100 μ l Reninsubstratlösung (ungefähr 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) und 5 μ l des Blockergemischs, bestehend aus EDTA, 8-Oxychinolin und BAL (siehe 2.2.1.2.F). Diese Handhabungen wurden im Eisbad durchgeführt.

Die Inkubation dieses Ansatzes erfolgte bei 37° C im Eppendorf-Thermostat. Im Abstand von je zehn Minuten wurden je 25 μ l daraus entnommen und in den Radioimmunoassay eingesetzt.

2.2.1.3.2.

Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde mit dem Ratten-
test (Bioassay)

Die Nierenrinde, die bei -80° C aufbewahrt worden war, wurde erst kurz vor der Homogenisation aufgetaut. Wir versetzten 1 g Gewebe (Feuchtgewicht) im Verhältnis 1:10 mit 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5 und homogenisierten es mit der Pottertechnik. Nach dem Ultraschallaufschluß (15 x 2 Sekunden mit je einer Sekunde Pause; Amplitude 6 μ) erfolgte eine fünfminütige Zentrifugation bei 1460 g (Hettich Kühlzentrifuge, Roto-Silenta II). Den dekantierten Überstand verdünnten wir im Verhältnis 1:5 mit 0,154 M Phosphatpuffer, pH 6,5 und schüttelten drei Sekunden mit dem Vortex Mixer.

Zu je 50 μ l des verdünnten Homogenats pipettierten wir 50 μ l Reninsubstratlösung (ca. 85 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) und je 20 μ l DFP (Fa. Sigma, St. Louis USA), EDTA (Fa. Merck) und Trasylol (Fa. Bayer). Diese Substanzen sollten den Abbau in inaktive Peptide durch Angiotensinasen bzw. die Umwandlung in A II durch Angiotensin I-Converting-Enzyme verhindern.

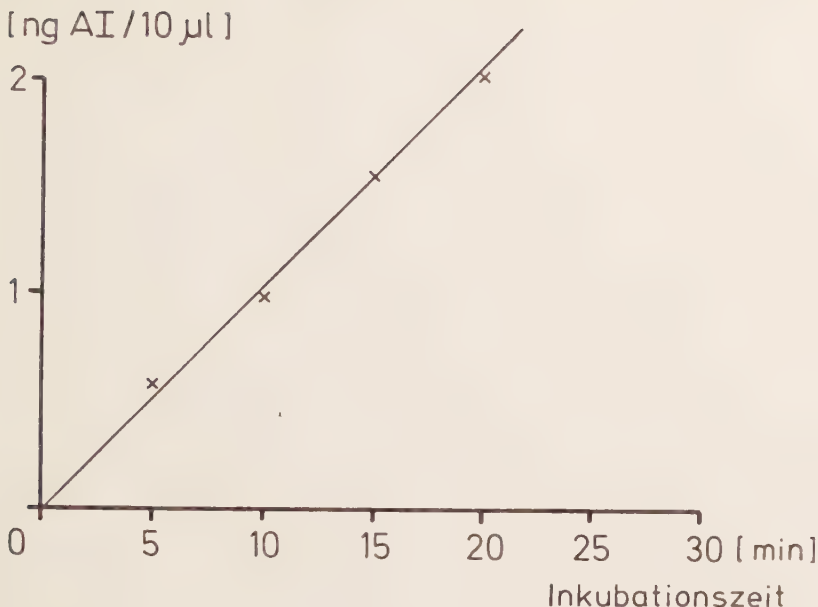


Abbildung 4

Reaktionskinetische Bestimmung der Angiotensin I-Bildung im Nierenrindenhomogenat mit dem Rattentest (Bioassay)
 Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C ; pH = 6,5;
 Reaktionsdauer = 0-5-10-15-20 Minuten; Reaktionsvolumen =
 50 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 10 ml 0,15 M
 Phosphatpuffer, pH 6,5) + 50 µl Reninsubstratlösung
 (ca. 85 mg/ml in 1,5 M Phosphatpuffer, pH 6,5)
 + 60 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.3.2)

Als Vorversuch wurde die Abhängigkeit der Angiotensin I-Bildung im Reaktionsgemisch von der Zeit untersucht (Abbildung 4).
 Nach einer Inkubationsdauer von je 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten bei 37°C in einem Eppendorfthermostat erhitzten wir die Proben drei Minuten in siedendem Wasser und stellten sie anschließend sofort auf Eis. Daran schloß sich eine Zentrifugation in der Eppendorffzentrifuge (ca. 8000 g; zwei Minuten) an. Die Proben

wurden als Bolus von 10 μ l einer besonders für diesen Versuch präparierten Ratte in den venösen Katheter injiziert. Jeweils 10 μ l einer 0,9 %igen NaCl-Lösung spritzten wir sofort nach.

Der Angiotensin I-Gehalt wurde anhand einer Eichkurve abgelesen. Als Eichsubstanz diente Angiotensin II-Amid (Hypertensin - Ciba). Bei der reaktionskinetischen Messung wurde bis zur zwanzigsten Minute ein linearer Kurvenverlauf festgestellt, so daß für die Bestimmung des Enzymgehalts eine Inkubationszeit von 15 Minuten gewählt wurde.

A) Durchführung der Eichung für den Rattentest

Die narkotisierte Ratte - verwendet wurden Weibchen mit einem Gewicht zwischen 160 und 200 g - wurde für den Rattentest in der oben beschriebenen Weise (2.1.) operativ vorbereitet. Zusätzlich injizierten wir 0,1 ml des Ganglienblockers Penthium tartrat (Ansolysen, 10 mg/ml (Wyeth Laboratories Inc.) subcutan, um den Blutdruck zu senken und reflektorische, vegetative Einflüsse auf das Gefäßsystem auszuschalten.

Nachdem der Blutdruck um etwa 20 mmHg abgefallen und konstant geblieben war, begannen wir mit der Hypertensin - Eichung.

Verwendet wurde Angiotensin II-Amid (Hypertensin Ciba, 100 ng/100 μ l). Wir verdünnten es derart, daß je 0,5 ng/10 μ l, 1 ng/10 μ l, 1,5 ng/10 μ l bzw. 2 ng/10 μ l als Bolus in den venösen Katheter injiziert werden konnten. Nach jeder Hypertensinapplikation wurde 10 μ l 0,9 % NaCl-Lösung in den Venenkatheter gespritzt. Wie aus Abbildung 5 ersichtlich, erhielt man aus dem maximalen Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks - Schreiberausschlag gemessen in mm - eine lineare Eichkurve.

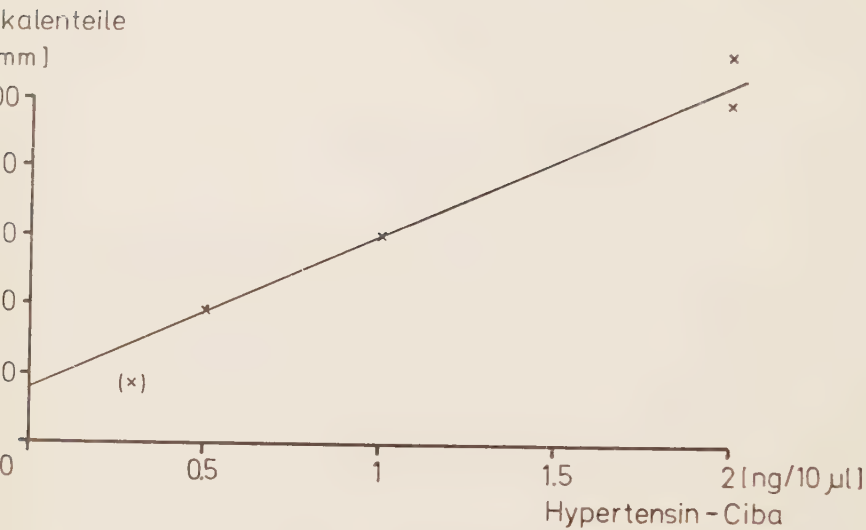


Abbildung 5

Beispiel einer Eichkurve für die biologische Angiotensin I-Bestimmung im Rattentest (Bioassay). Injektionsvolumen der Hypertensin-Ciba Lösung: 10 µl Angiotensin II-Amid
 Ordinate: arterieller systolischer Blutdruckanstieg in Skalenteilen (Schreiberausschlag)
 Abszisse: Dosis der verabreichten Hypertensinlösung

Für die Reninbestimmung der Proben injizierten wir 10 µl des Testansatzes + 10 µl der Nachspüllösung (0,9 %ige Na-Cl-Lösung), ermittelten den maximalen systolischen Druckanstieg und bestimmten den Wert mit Hilfe der Eichkurve.

Bei einer längeren Meßreihe war es notwendig, mehrmals 0,1 ml Ansolysen s.c. nachzuspritzen. Danach mußte eine neue Eichkurve erstellt werden.

2.2.2.

Bestimmung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität
(ACEA)

2.2.2.1

Bestimmung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität
im Serum

Bei dieser Messung wurde Hippursäure vom synthetischen Substrat Hip-His-Leu abgespalten und ihre Konzentration nach Abtrennung mittels einer Äthylacetatextraktion spektralphotometrisch bestimmt (in Anlehnung an die von Lieberman für menschliches Serum beschriebene Methode (118)).

Für die Bestimmung benötigte man:

1) Kaliumphosphatpuffer mit NaCl, pH 8,3; 0,5 M

(500 mM Phosphat mit 750 mM NaCl)

Herstellung des Puffers:

Ansatz A) 8,700 g K_2HPO_4 / 100 ml Aqua dest. + 4,380 g NaCl

(Fa. Merck)

Ansatz B) 6,800 g KH_2PO_4 / 100 ml Aqua dest. + 4,380 g NaCl

(Fa. Merck)

Unter ständigem Rühren und fortlaufender pH-Messung mit einer Glaselektrode wurde soviel von Ansatz B) auf 100 ml von Ansatz

A) gegeben, bis pH 8,3 erreicht war. Der Puffer wurde im Kühlschrank bei etwa $+4^{\circ}\text{C}$ bis zu einem Monat aufbewahrt.

2) Synthetisches Angiotensin I-Converting Enzyme-Substrat

Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin (Fa. Bachem / Californien)

Bz-Gly-His-Leu (Fa. Serva / Heidelberg).

Man löste 57,7 mg des synthetischen Substrats in 10 ml des NaCl-haltigen, 0,5 M Phosphatpuffers, pH 8,3. Die Lösung wurde bis zu zwei Wochen bei etwa $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank aufbewahrt und kurz vor der Verwendung im Wasserbad auf 37°C erwärmt.

3) 1 N HCl (Fa. Merck)

4) Äthylacetat (Fa. Merck)

5) 1 M NaCl (Fa. Merck)

Aus dem in der A.carotis liegenden Polyäthylenkatheter wurden 0,4 ml Blut abgenommen und ohne Zusatz sofort zwei Minuten mit einer Eppendorffzentrifuge (8000 g) zentrifugiert. Man dekantierte das Serum und bewahrte es bis zu seiner weiteren Verwendung im Eisbad auf.

Nachdem das Serum im Verhältnis 1:3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt war, wurden davon 0,15 ml mit 0,1 ml Enzymsubstratlösung angesetzt (drei Proben). Zu einem Teil der Proben (Leer-

wert) pipettierte man außerdem noch 0,25 ml 1 N HCl. Nach einer einstündigen Inkubationszeit bei 37° C im Wasserbad wurde zu dem ersten Teil der Proben ebenfalls 0,25 ml 1 N HCl hinzugefügt. Fünf Minuten später gab man 1,5 ml Äthylacetat in jedes Plastikröhrchen und schüttelte diese je 15 Sekunden mit dem Vortex Mixer. Anschließend wurden die Proben mit einer Kühlzentrifuge (Roto Silenta II, Fa: Hettich) zehn Minuten zentrifugiert (1460 g). Je 1 ml des Überstands pipettierte man in Glasröhrchen und stellten diese in einen auf 120° C vorgewärmten Trockenschrank (Fa. Heraeus). Nachdem nach 45 Minuten der Überstand vollständig abgedampft war, nahm man die Proben heraus, ließ sie abkühlen und gab dann in jedes Röhrchen 3 ml einer 1 M NaCl-Lösung, um die abgetrennte Hippursäure aufzulösen. Die Extinktion der Lösung wurde 15 Minuten später in Quarzküvetten (Schichtdicke 1 cm) mit einem Zeiss-Spektralphotometer (P M 4) bei einer Wellenlänge 228 nm gemessen. Der Abgleich erfolgte gegen destilliertes Wasser.

Zur Bestimmung der Enzymaktivität wurde die Differenz der Extinktionen (Extinktion 1 h Inkubation - Extinktion Leerwert) verwendet. Die Einheit der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität ist nach Lieberman (118) als die Enzymaktivität definiert,

die zur Bildung von 1 nmol Hippursäure pro Minute unter den angegebenen Bedingungen führt. Die Höhe der ACEA pro Milliliter Serum und einstündiger Inkubation läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\text{ACEA} = \frac{(\text{E 1 h} - \text{E Leerwert}) \times 10^3 \times 3}{9,8 \times 0,91 \times 0,67 \times 60 \times 0,15}$$

$9,8 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ = Extinktionskoeffizient der Hippursäure für
die Wellenlänge 228 nm (41,118)

0,91 % = Ausbeute der Hippursäureextraktion (41,118)

0,67 % = Ausbeute der Enzymreaktion (41,118)

60 (Minuten) = Inkubationszeit (41, 118)

0,15 ml = eingesetztes Probevolumen (Serum im Verhältnis 1:3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt)

10^3 = Umrechnungsfaktor in nmol (41, 118)

3 = Verdünnungsfaktor (119)

2.2.2.2.

Messung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im
Nierenrindenhomogenat

Die Nieren wurden in der oben beschriebenen Weise entnommen (2.1.3.1); die für die Bestimmung der Converting Enzyme-Aktivität vorgesehene Nierenrinde wurde bis zur anschließenden Verwendung im Eisbad aufbewahrt. Da es Hinweise auf die Existenz eines renalen Iso-Converting Enzymes (ICE) gibt, dessen pH-Optimum bei etwa 6,5 liegt (42 a, 171), pipettierten wir zu einem Teil der Rinde (1 g Gewebe [Feuchtgewicht]) 5 ml eines 0,1 M Phosphatpuffers, pH 6,0, zum anderen 5 ml eines 0,5 M Phosphatpuffers, pH 8,3. Die anschließende Homogenisation erfolgte nach der Pottertechnik (2.2.1.3.1.). Danach wurde ein Ultraschallaufschluß - 15 x 2 Sekunden mit je einer Sekunde Pause (MSE Ultraschallhomogenisator, Amplitude 6 μ) - durchgeführt. Nach einer zehnminütigen Zentrifugation in einer Kühlzentrifuge (Roto Silenta II, Fa. Hettich, 1460 g) wurden 0,2 ml des Überstands im Eisbad in Plastikröhrchen pipettiert und dazu 0,1 ml Enzymsubstratlösung gegeben (2.2.2.1.2). Jede vierte Probe diente als Leerwert, zu dem sofort 0,3 ml 1 N HCl hinzugefügt wurde. Die Inkubation erfolgte eine Stunde

bei 37° C im Wasserbad. Danach stoppten wir die Reaktion mit 0,3 ml 1 N HCl und verfahren weiter wie beim Serum.

Die Höhe der renalen Converting Enzyme-Aktivität pro Milligramm Gewebe (Feuchtgewicht und einstündiger Inkubation) errechnete sich in Anlehnung an die von Lieberman (118) für die Serum ACEA beschriebene Methode.

renale
ICEA
[nmol/mg·h]

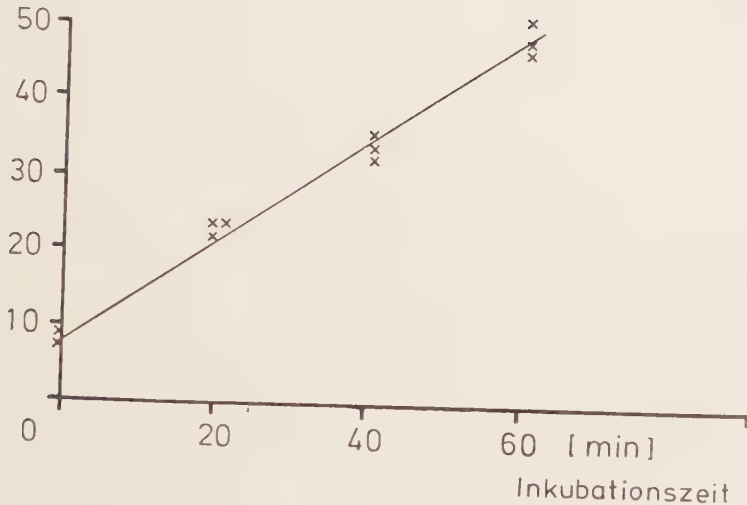


Abbildung 6

Reaktionskinetische Bestimmung der Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) im Nierenrindenhomogenat

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,7;
Reaktionsdauer = 0-20-40-60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl
Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3).

Um die optimalen Reaktionsbedingungen für das renale ACE herauszufinden, untersuchten wir die zeitliche Abhängigkeit der enzymatischen Reaktion. Die Proben wurden 20, 40 und 60 Minuten im Wasserbad inkubiert und anschließend in der oben beschriebenen Weise behandelt. Wie aus den Abbildungen 6 und 7 hervorgeht, fanden wir eine lineare Abhängigkeit der Substratreaktion von der Zeit bis zu 60 Minuten für Inkubations-pH 6,7 und Inkubations-pH 8,3.

renale
ACEA
[nmol/mg·h]

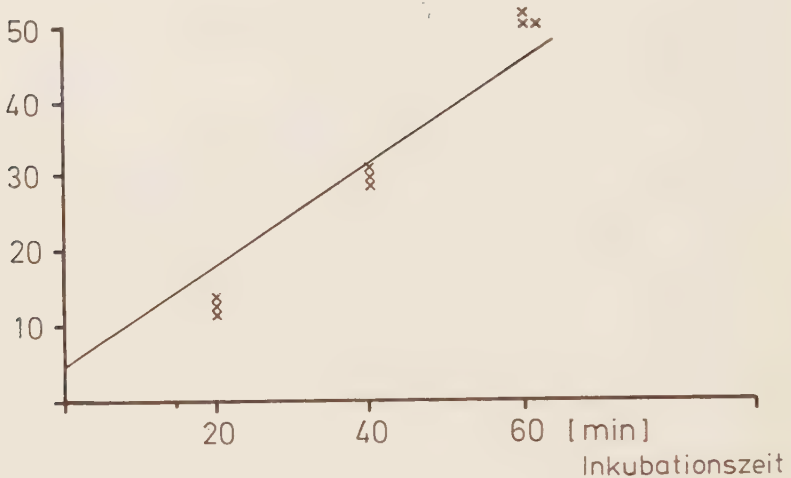


Abbildung 7

Reaktionskinetische Bestimmung der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Nierenrindenhomogenat
Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C ; pH = 8,3;
Reaktionsdauer = 0-20-40-60 Minuten; Reaktionsvolumen =
200 μl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml Phosphat-
puffer, pH 8,3) + 100 μl Enzymsubstratlösung
(57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3).

In einer Meßreihe wurde die Abhängigkeit der Verdünnung der Nierenrinde im Phosphatpuffer getestet. Wir stellten folgende Konzentration her: 1 : 12, 1 : 6 und 1 : 3. Bis zu einer Verdünnung 1 : 6 zeigte sich ein linearer Kurvenverlauf (Abbildung 8).

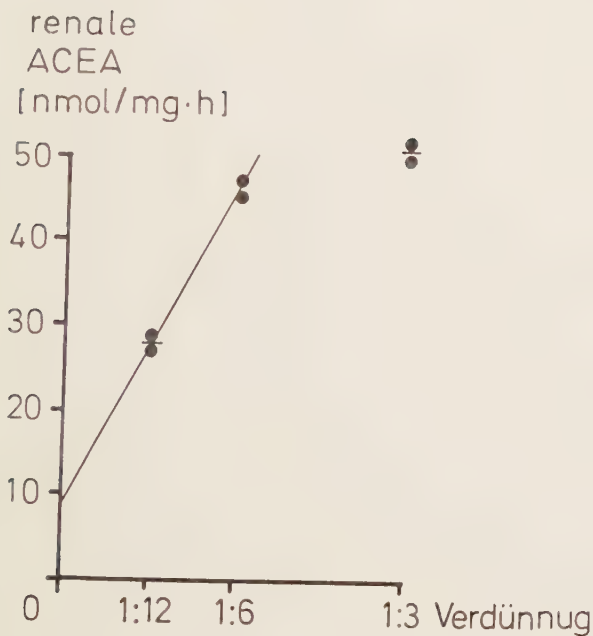


Abbildung 8

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) in Abhängigkeit von der Verdünnung des Nierenrindenhomogenats
Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3;
Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat
(Verdünnung 1:12, 1:6 und 1:3 in 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
+ 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml
0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3).

2.3.

Statistische Methoden

Die in den Untersuchungen gewonnenen Daten wurden, wenn die Versuchsanordnung dies zuließ, nach dem Prinzip der gepaarten Beobachtung und dem Student-t Test ausgewertet (165). Voraussetzung dafür war, daß die Vergleichsmessungen an einem Tier durchgeführt und an mehreren wiederholt werden konnten. Dies traf für die Bestimmung und Auswertung der Plasmaenzyme zu.

Hatte die Behandlung keine Wirkung gezeigt, war es nicht wahrscheinlich, daß das arithmetische Mittel der Differenzen stark von Null abwich. Die Signifikanz wurde dann mit dem t-Test bestimmt. Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben erfolgte mittels des t-Tests für unverbundene Stichproben. Bei $p < 0,05$ wurden die Differenzen als signifikant angesehen.

Der Variationskoeffizient (prozentuale Standardabweichung VK) errechnete sich nach der Formel:

$$VK = \frac{\text{Standardabweichung} \times 100}{\text{arithmetisches Mittel der Meßwerte}}$$

Als Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei gleichwertigen Zufallsvariablen diente der lineare Korrelationskoeffizient r^* . Bei kleinem n wurde der Wert r^* ermittelt:

$$r^* = \left(1 + \frac{1-r^2}{2(n-3)} \right).$$

Die Regressionsgerade wurde

nach der Formel $y = b_y x + a$ berechnet. Der Regressionskoeffizient b_y gibt an, um wieviel sich die Zielgröße y ändert, wenn die Einflußgröße x sich um eine Maßeinheit verändert. Der Achsenabschnitt a zeigt an, wie groß y an der Stelle $x = 0$ ist.

Alle nichtlinearen Zusammenhänge werden mit dieser Methode nicht erfaßt.

Die Auswertung wurde mit einem Rechner TI 25 (Texas Instruments) durchgeführt.

3.

Ergebnisse und Diskussion

Renin-Angiotensin-System und sympathisches Nervensystem

sind maßgeblich an der Aufrechterhaltung und Regulation der Nierenfunktion und auch der kardiovaskulären Homöostase beteiligt. Zwischen beiden Systemen konnte eine Reihe wechselseitiger Beziehungen nachgewiesen werden. Im Bereich des juxtaglomerulären Apparats der Niere ließen sich adrenerge Nervenfasern darstellen, die im Elektronenmikroskop als nichtmyelinisierte Fasern identifiziert werden konnten (13, 83). Diese haben häufig Kontakt mit der afferenten und efferenten Arteriole, dem extraglomerulären Mesangium und gelegentlich mit der Macula densa (13). Die Applikation von Angiotensin II, der am stärksten biologisch wirksamen Substanz des RAS, führte in physiologischer Konzentration bei gleichzeitiger niederfrequenter Reizung sympathischer Nerven zu einer ausgeprägten Potenzierung der sympathiko-adrenalen Reaktionslage (1, 16, 92).

Während der A II Behandlung wurde im synaptischen Spalt eine erhöhte Noradrenalinkonzentration ermittelt, die an den Zielorganen zu einem gesteigerten Noradrenalineffekt führte. Es gibt Hinweise, daß dies sowohl durch eine Hemmung des Noradrenalin-"reuptake" in die präsynaptische Endigung als auch durch eine vermehrte Neurotransmitterfreisetzung aus den adrenergen Neuronen bedingt sein könnte (43, 49, 99, 111, 145, 150, 182, 225).

Eine direkte Beziehung zwischen Abnahme des Noradrenalingehalts im Nierengewebe und Abfall der Plasma-Reninaktivität konnte nach chemischer Sympathektomie mit 6-Hydroxydopamin bei spontan hypertensiven Ratten nachgewiesen werden (177).

Von einigen Autoren wird angenommen, daß die A II Applikation eine Stimulation der Adenyl-Zyklase bewirkt (125, 220).

Dadurch soll es zu einer Konzentrationserhöhung zyklischen Adenosinmonophosphats (c-AMP), das als "second messenger" der β -adrenergen Stimulation gilt, kommen. Ferner wird eine dosisabhängige Stimulation der Dopamin- β -Hydroxylase aus adrenergen Nervenfasern des Myokard beschrieben (1). Dieses Enzym

katalysiert die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin. Eine Stimulation der PRA konnte nach gezielter Reizung bestimmter Areale des zentralen Nervensystems, insbesondere des Hypothalamus (136), nach Stimulation peripherer Nerven (50, 120, 188, 197), nach intravenös bzw. intraarteriell applizierten Katecholaminen (95, 103, 186, 197, 204, 205, 206, 214, 219, 220), bei einer gesteigerten sympathikoadrenalen Reaktionslage, hervorgerufen durch Hämorrhagie (19, 102) Trauma, Orthostase (85), Hypoglykämie (6, 142) bzw. Hyperthyreoidismus (6) gemessen werden.

Das am meisten untersuchte Enzym des RAS ist das Plasma-Renin. Als erste beschrieben Scornik und Paladini (173) eine gesteigerte Reninsekretion nach intravenöser Katecholamininfusion (Adrenalin/Noradrenalin) bei narkotisierten Hunden. Dieser Befund fand in einer Vielzahl nachfolgender Untersuchungen seine Bestätigung (5, 95, 103, 104, 105, 186, 197, 204, 205, 206, 214, 215, 220). Dabei wurde eine Abnahme der GFR, des RPF und der Natriumexkretion festgestellt. Um hämodynamische, tubuläre und neurogene Einflüsse auszuschalten, wurden die Katecholamine in vitro zu Nierenzellsuspensionen appliziert. Auch dabei wurde eine Stimulation des RAS gemessen (3, 88, 100, 127, 131, 137, 211, 215).

Die renale Hämodynamik wird nach Adrenalin- bzw. Noradrenalin-applikation vorwiegend über eine α -adrenerge Vasokonstriktion und einem daraus resultierenden Anstieg des renalen Gefäßwiderstands moduliert. Möglicherweise sind dabei postsynaptische α_1 -Rezeptoren maßgeblich beteiligt (97).

Im Bereich des proximalen Tubulus führt die gesteigerte sympathische Aktivität zu einer vermehrten Natrium- und Wasserreabsorption. Dies ist zum einen auf die direkte Katecholaminwirkung zum anderen auf die zentral induzierte vermehrte ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen zurückzuführen (176),

Mit Hilfe spezifisch α - bzw. β -adrenerge Rezeptoren stimulierender bzw. hemmender Pharmaka konnte der die Reninfreisetzung beeinflussende Rezeptortyp definiert werden. So zeigte Meurer mit dem rein β -adrenerg wirksamen Orciprenalin eine Steigerung der Reninsekretion, die durch den β -Rezeptorenblocker Propanolol gehemmt werden konnte. Das selektiv α -adrenerge Rezeptoren stimulierende Phenylephrin bewirkte hingegen keine signifikante Änderung der Reninaktivität (124, 125).

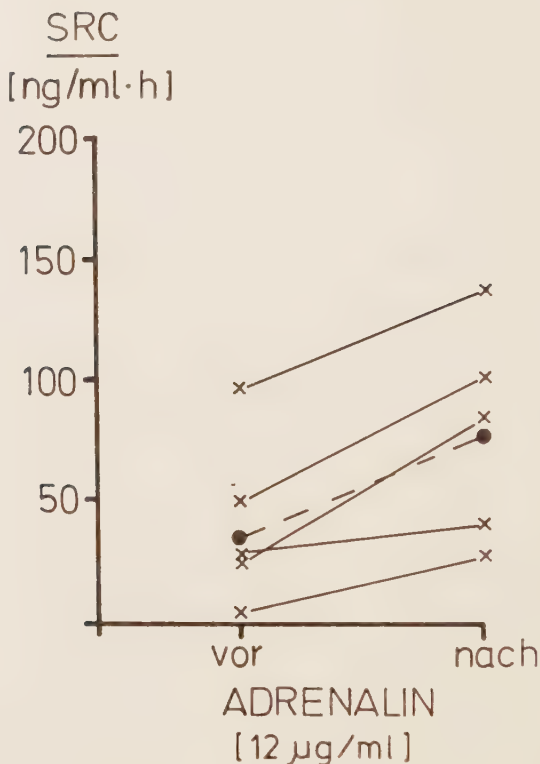


Abbildung 9

Serum-Reninkonzentration (SRC) vor und nach i.v. Adrenalin-applikation [12 µg/ml], $p < 0,05$; Infusionsdauer: 20 Minuten, Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
 Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5;
 Reaktionsdauer = 15 Minuten; Reaktionsvolumen = 100 µl
 verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 µl
 Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer
 pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)
 * - - * Mittelwert

Eine signifikante Zunahme der Serum-Reninkonzentration konnte
 in der vorliegenden Arbeit (Abbildung 9, Tabelle 4) nach Appli-
 kation des überwiegend β -adrenergen Adrenalin (12 µg/ml) gemes-

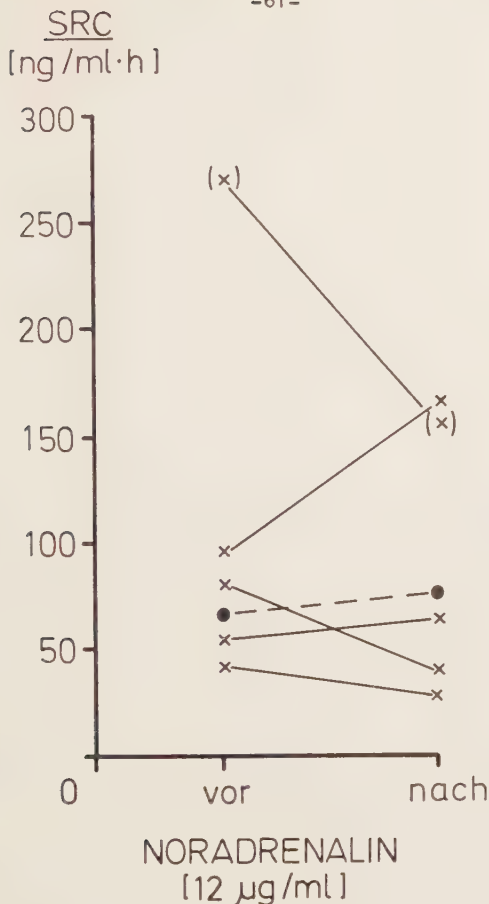


Abbildung 10

Serum-Reninkonzentration (SRC) vor und nach i.v. Noradrenalinapplikation [12 µg/ml], nicht signifikant; Infusionsdauer: 20 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5;

Reaktionsdauer = 15 Minuten; Reaktionsvolumen = 100 µl

verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 µl

Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphat-

puffer pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)

, - - - j Mittelwert

(x) Dieser Wert wurde wegen seines atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

sen werden ($p < 0,05$). Keine Änderung wurde hingegen nach Nor-

adrenalinapplikation (12 µg/ml) festgestellt (Abbildung 10,

renaler
Reningehalt
[ng/mg-h]

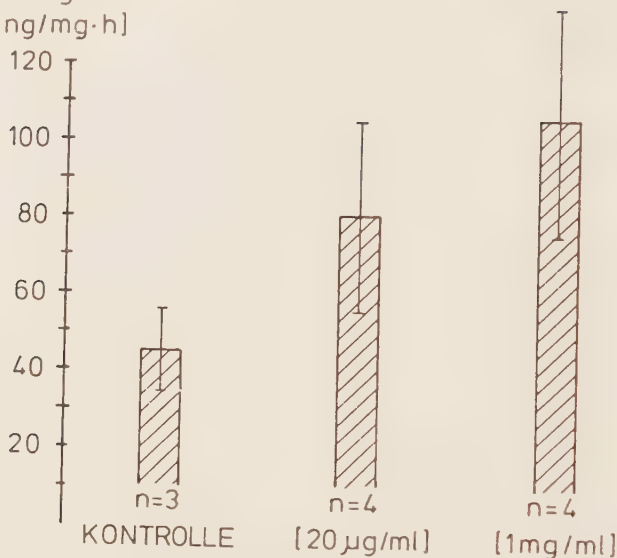


Abbildung 11

Reningehalt der Nierenrinde - biologische Bestimmung (Ratten-test) - nach i.v. Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (Kontrolle) und nach i.v. Dopaminapplikation [20 µg/ml] nicht signifikant, und [1 mg/ml], $p < 0,05$, Infusionsdauer: 15 Minuten, Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5; Reaktionsdauer = 15 Minuten; Reaktionsvolumen = 50 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 50 µl Reninsubstratlösung (ca. 85 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 60 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.3.2)

Tabelle 3). Das stimmt mit der Beobachtung von Johnson überein, daß das überwiegend α -adrenerg wirksame Noradrenalin nur in pharmakologischen Dosierungen zu einer vermehrten Reninfreisetzung führt (105). Die Serum Reninkonzentrationen unbehandelter Ratten (Tabelle 1) liegen im selben Bereich, wie sie bereits von S. Salama in ihrer Dissertation (167) mitgeteilt wurden und sind in Übereinstimmung mit Literaturwerten (84 a).

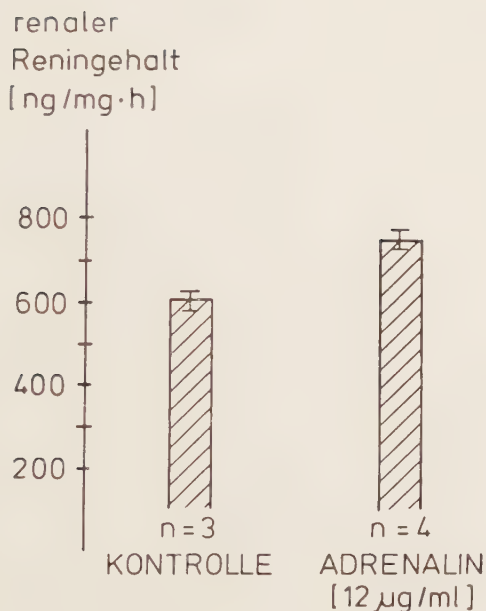


Abbildung 12

Reningehalt der Nierenrinde - radioimmunologische Bestimmung - nach i.v. Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (Kontrolle) und nach i.v. Adrenalinapplikation [12 µg/ml], $p < 0,05$; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5; Reaktionsdauer = 10 Minuten; Reaktionsvolumen = 10 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 100 µl Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)

Nach systemischer intravenöser Dopamin- (1 mg/ml; $p < 0,05$), Adrenalin- (12 µg/ml, $p < 0,05$) und Noradrenalin-Applikation (12 µg/ml, $p < 0,01$) (Tabelle 5 - 8, Abbildung 11 - 13) zeigte sich in der Nierenrinde bei der Reninbestimmung

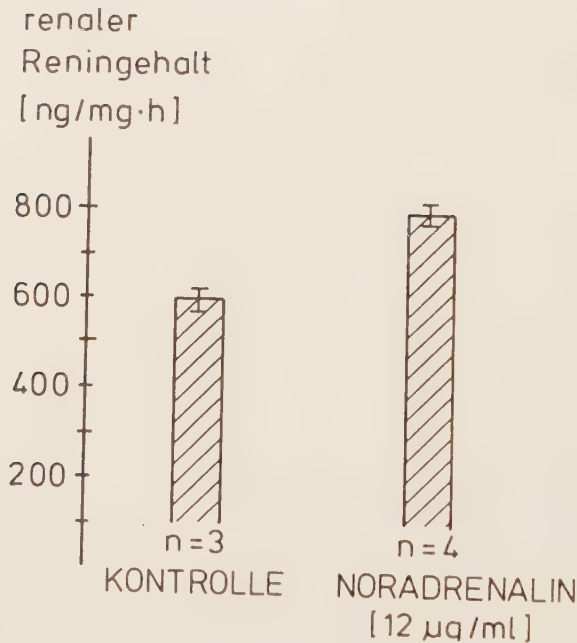


Abbildung 13

Reningehalt der Nierenrinde - radioimmunologische Bestimmung nach i.v. Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (Kontrolle) und nach i.v. Noradrenalinapplikation [12 µg/ml], $p < 0,01$; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 ul/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5; Reaktionsdauer = 10 Minuten; Reaktionsvolumen = 10 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 100 µl Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)

ein im Vergleich zu einer mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe ein signifikant gesteigerter Reningehalt

Bei diesen Ergebnissen fällt beim Vergleich mit den im Serum ermittelten Werten der gesteigerte Reningehalt nach Noradrenalininfusion auf.

Es ist möglich, daß bei der radioimmunologischen Bestimmung des Reningehalts der Nierenrinde auch weniger aktive bzw.

inaktive Vorstufen des Renin miterfaßt wurden (8, 174), die in diesem Organ vermehrt vorhanden sein könnten.

Dem intrarenalen RAS kommt eine Kontrolle der Nierenfunktion zu. Es wird angenommen, daß die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des einzelnen Nephrons (SNGFR) über einen tubuloglomerulären Feed-back reguliert wird. Über eine mögliche Bedeutung der Katecholamine innerhalb dieses Regelkreises ist bisher noch wenig bekannt. Es ist jedoch denkbar, daß sie an der Modulation des Rückkopplungsmechanismus beteiligt sind (117, 184).

Experimentelle Veränderungen der Natriumkonzentration in der Tubulusflüssigkeit im Bereich der Macula densa beeinflussen den juxtaglomerulären Reningehalt, so daß die Annahme gerechtfertigt ist, daß es zu Änderungen des glomerulären arteriellen Widerstands kommt.

Dopamin nimmt unter den Katecholaminen eine Sonderstellung ein. In niedrigen Dosierungen (bis 6 $\mu\text{g/kg/min}$ bei narkotisierten Hunden) ruft es bei intravenöser Applikation regelmäßig eine renale Vasodilatation hervor, die auch nach α - und β -Rezeptorenblockade bestehen bleibt. Es wird angenommen, daß dafür ein spezifischer Dopaminrezeptor verantwortlich ist (9). Bei höheren Dopamingaben kommt es zu einer β -adrenergen Wirkung ($< 10 \mu\text{g/kg/min}$ bei narkotisierten Hunden), in Dosierungen über 25 $\mu\text{g/kg/min}$ dominiert die α -adrenerge Wirkung (narkotisierte Hunde) (9).

Der vasodilatatorische, renale Dopamineffekt resultiert möglicherweise auch aus einer dosisabhängigen ganglionären und/oder präsynaptischen Hemmung der Noradrenalinfreisetzung (121).

Das Verhalten der Plasma-Reninaktivität in Abhängigkeit von der infundierten Dopamindosis wurde in einer ausgedehnten Studie von Otsuka (142) untersucht. Nur bei der pressorisch wirksamen Dosis (12 $\mu\text{g/kg/min}$) konnte bei narkotisierten Hunden ein Anstieg der Reninaktivität gemessen werden. Verschiedene Mechanismen stehen dafür zur Diskussion. Es ist möglich, daß Dopamin direkt

die in den juxtaglomerulären Zellen (Reninzellen) gelegenen β -Rezeptoren stimuliert. Über eine Vasodilatation im Bereich der afferenten Arteriole käme es zu einer Stimulation der in der Gefäßwand gelegenen Barorezeptoren.

Eine weitere Ursache für die gesteigerte Reninsekretion während Dopaminapplikation wäre die durch Dopamin hervorgerufene Natriurese, die zu einer Stimulation der in der Macula densa gelegenen NaCl empfindlichen Chemorezeptoren führen könnte. Möglicherweise greift Dopamin direkt am Tubulus an (97) und bewirkt eine vermehrte Natrium-Exkretion. Da es in der Niere bei Gabe von niedrigen Dopamindosen zu keiner Zunahme des Gefäßwiderstands kommt, obwohl das RAS stimuliert ist, wird ein renaler Antagonismus zwischen Dopamin und Angiotensin diskutiert (156). Die vasodilatatorische Dopaminwirkung könnte so groß sein, daß die gesteigerte Aktivität des RAS nicht ausreicht, um diese aufzuheben. Es ist denkbar, daß auch die Stimulation der Prostaglandinsynthese durch Angiotensin von Bedeutung ist. PGE_2 entfaltet in situ an der Rattenniere eine vasodilatatorische Wirkung (185). Neben der verminderten Angiotensin-

wirkung wird auch die Aktivität des sympathischen Nervensystems über eine ganglionäre und/oder präsynaptische Hemmung der Noradrenalinfreisetzung (97) während Dopaminbehandlung moduliert.

Eine gleichzeitige Gabe von Saralasin und geringen Dopamindosen sollte in Zukunft klären, ob die Ausschaltung der Angiotensinwirkung zu einer zusätzlichen Steigerung der Nierendurchblutung führen würde.

Ein weiteres, die Angiotensinbildung direkt beeinflussendes Enzym ist das Angiotensin I-Converting Enzyme.

Die in dieser Arbeit ermittelten Werte unbehandelter Ratten für die Serum ACEA stimmen mit denen anderer Autoren überein (41, 155). Im Serum unbehandelter männlicher Versuchstiere wurde eine signifikant ($p < 0.01$) höhere ACEA als bei unbehandelten weiblichen Ratten gemessen (Abbildung 14, Tabelle 9). Zu übereinstimmenden Ergebnissen kam Lieberman in einer Untersuchung mit gesunden Probanden (118). Es ist möglich, daß sich die hohen spezifischen ACE Aktivitäten, die in Hoden und Nebenhoden

ACEA

[nmol/ml·h]

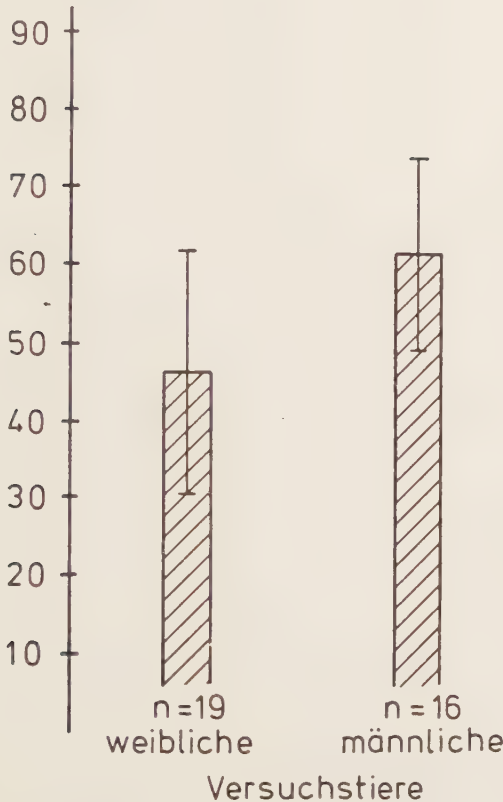


Abbildung 14

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum un behandelter Ratten beiderlei Geschlechts (19 weibliche, 16 männliche Versuchstiere), $p < 0,01$.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C ; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 150 μl verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 μl Enzym-substratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphat-puffer, pH 8,3)

im Gegensatz zu den weiblichen Geschlechtsorganen vorkommen,

auf die Aktivität des ACE im Serum auswirken.

ACEA
[nmol/ml·h]

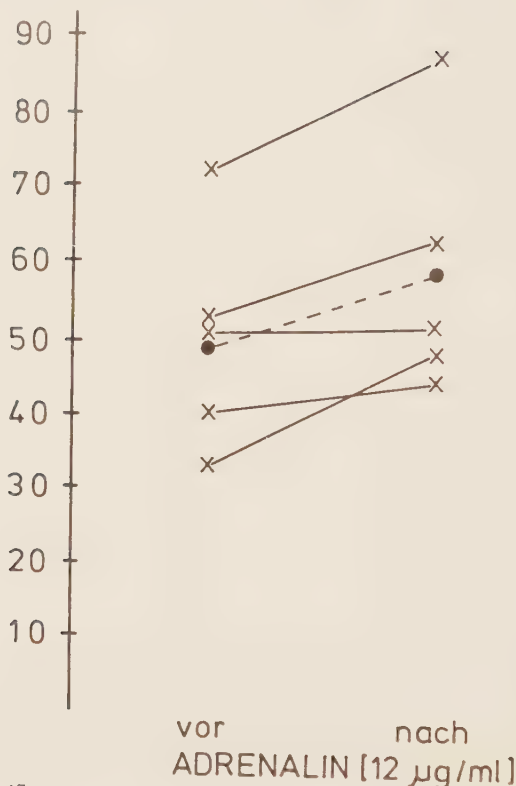


Abbildung 15

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum vor und nach i.v. Adrenalinapplikation [12 µg/ml], $p < 0,05$; Infusionsdauer: 20 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 150 µl verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
- - - - - Mittelwert

Für eine mögliche Beteiligung des vegetativen Nervensystems bei der Kontrolle der ACEA gibt es bisher nur wenige Hinweise. Eine Stimulation der ACEA im Serum erhielten wir nach Adrenalin- [12 µg/ml] ($p < 0,05$) oder Noradrenalinapplikation [12 µg/ml] ($p < 0,01$), Abbildung 15, 16 und Tabelle 15, 16. Bei einem

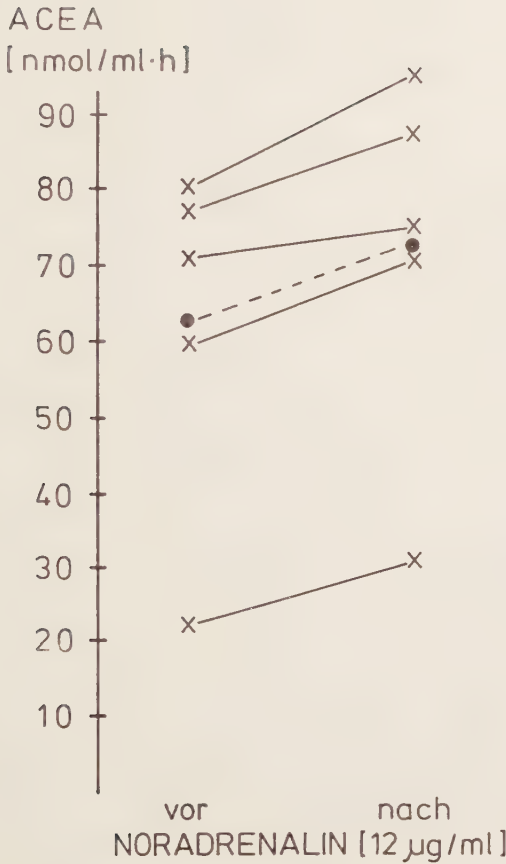


Abbildung 16

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum vor und nach i.v. Noradrenalinapplikation [12 µg/ml], $p < 0,01$; Infusionsdauer: 20 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
 Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 150 µl verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 µl Enzym-substratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
 . - - - • Mittelwert

Kontrollkollektiv hingegen, das mit 0,9 %iger NaCl-Lösung behandelt worden war, konnte keine wesentliche Änderung der ACEA gemessen werden (Abbildung 17, Tabelle 10). Im Nebenhoden wurde

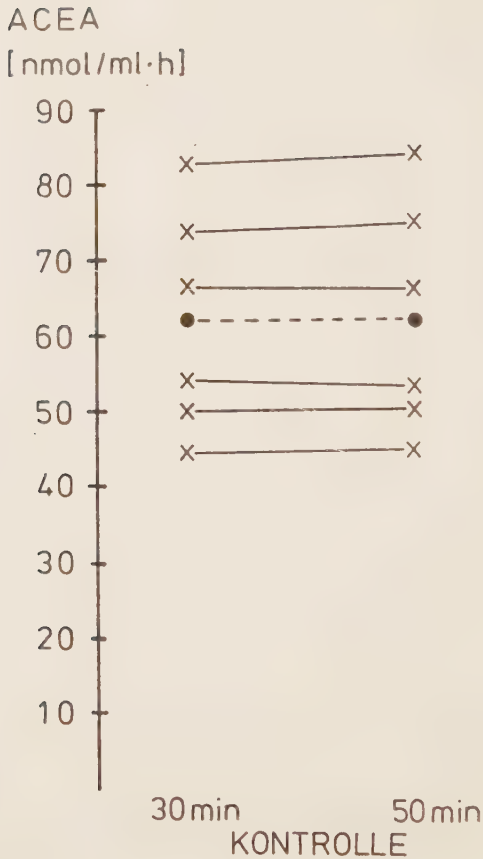


Abbildung 17

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum dreißig und fünfzig Minuten nach Beginn einer i.v. Infusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung; Infusionsgeschwindigkeit: 30 μ l/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 150 μ l verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 μ l Enzym-substratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

• - - - • Mittelwert

ebenfalls ein signifikanter Anstieg der ACE-Aktivität festgestellt, nachdem Noradrenalin [12 μ g/ml] appliziert worden war. Nach Dopaminapplikation [20 μ g/ml] wurde im Aortengewebe

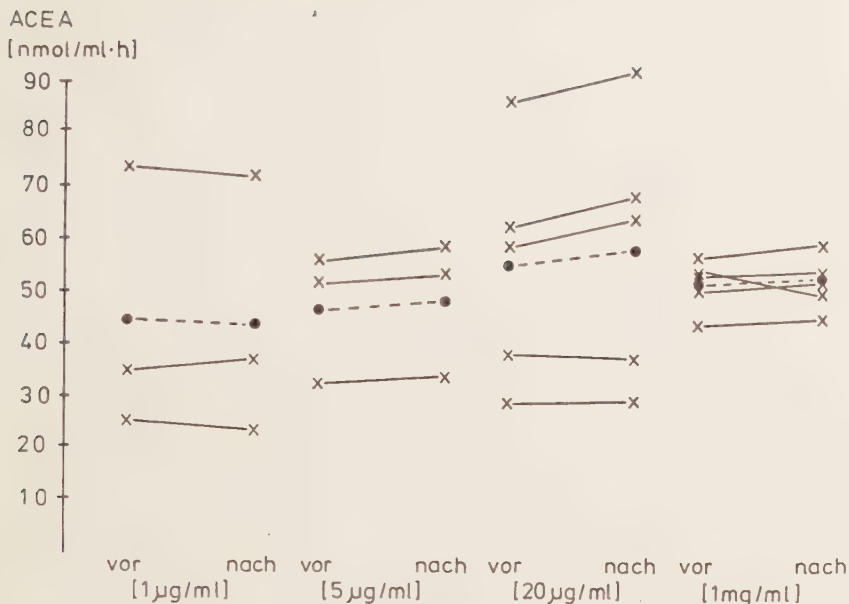


Abbildung 18

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum vor und nach i.v. Dopaminapplikation [1 µg/ml; 5 µg/ml, 20 µg/ml und 1 mg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 10 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C; pH 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 150 µl verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + 100 µl Enzym-substratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
 . - - - . Mittelwert

(155) eine signifikant erhöhte ACEA ermittelt. Diese Untersuchungen wurden gemeinsam mit Fräulein Johanna Pschorr durchgeführt. Die Bestimmung der ACE-Aktivität im Hoden- und Aortengewebe wurde ausführlich in ihrer Diplomarbeit (155) dargestellt. Das Verhalten der Serum ACEA nach Applikation unterschiedlicher Dopamindosierungen, die sowohl im subpressorisch [1 µg/ml; 5 µg/ml] als auch im pressorisch [20 µg/ml; 1 mg/ml] wirksamen Bereich

lagen, geht aus Abbildung 18 (Tabellen 11 bis 14) hervor.
In Langzeitversuchen mit einer nach Robinson (163) stark
blutdrucksteigernden Dopamindosis [20 µg/min] kam es bei
einer von Dr. M. Michailov durchgeführten Studie zu einem
Abfall der ACEA im Ratten-Serum (42).

renale
ICEA
[nmol/mg·h]

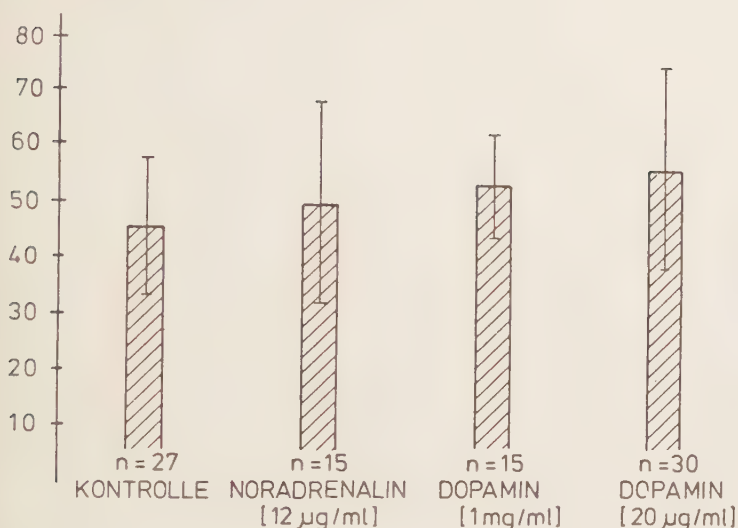


Abbildung 19

Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) im Nierenrinden-homogenat nach i.v. Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (Kontrolle) und nach Katecholaminapplikation

- a) Noradrenalin [12 µg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- b) Dopamin [1 mg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- c) Dopamin [20 µg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,7; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

Bei der Bestimmung der Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde fiel eine relativ große Streuung der Meßwerte auf

(Tabelle 17-21); dies könnte unter anderem auf der individuellen Disposition der einzelnen Versuchstiere beruhen. Daher sind

in bezug auf das Verhalten der renalen Converting Enzyme-Aktivi-

renale
ACEA
[nmol/mg·h]

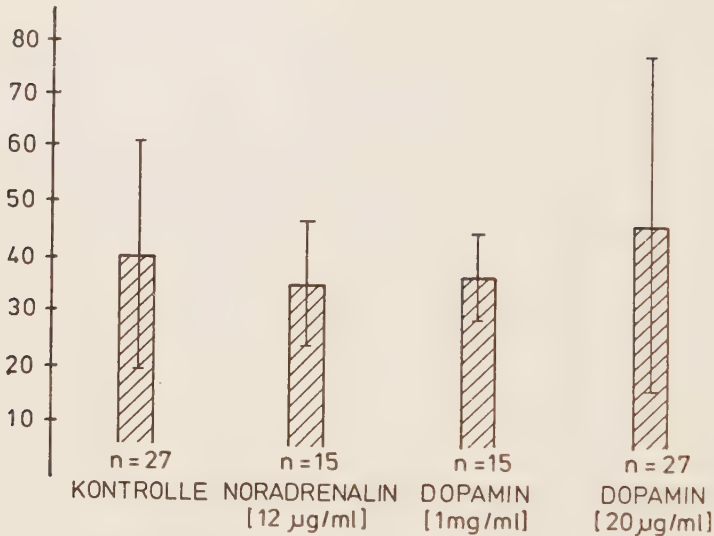


Abbildung 20

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Nierenrindenhomogenat nach i.v. Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (Kontrolle) und nach i.v. Katecholaminapplikation

- a) Noradrenalin [12 µg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- b) Dopamin [1 mg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- c) Dopamin [20 µg/ml] nicht signifikant; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

tät nach Stimulation des vegetativen Nervensystems nur Tendenzen zu erwarten und zu beurteilen. Eine gesteigerte Aktivität des renalen ICE, dessen pH-Optimum bei pH 6,5 liegt, konnte nach Dopamin [20 µg/ml, 1 mg/ml] bzw. Noradrenalinapplikation [12 µg/ml] im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv gemessen

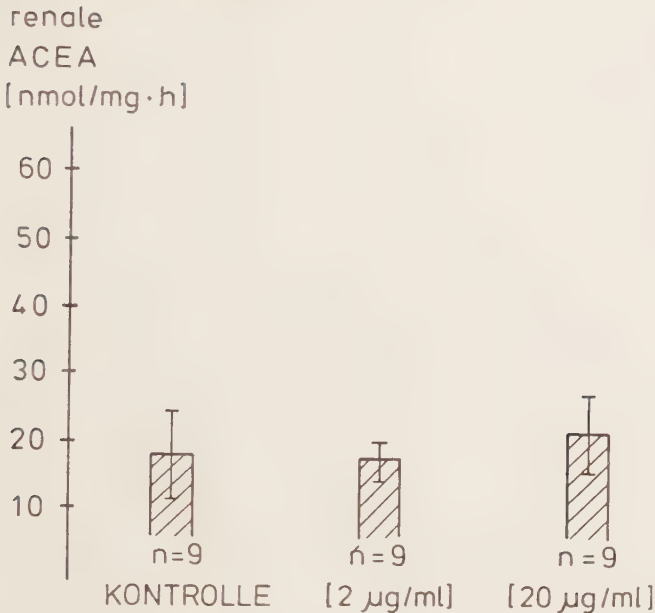


Abbildung 21 a

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Nierenrindenhomogenat von Geschwistertieren nach i.v. Dopaminapplikation und bei einem Kontrollkollektiv

- a) Kontrolle: NaCl-Lösung 0,9 % ; Infusionsdauer: 50 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- b) Dopamin [2 µg/ml] ; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.
- c) Dopamin [20 µg/ml] ; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtwicht] + 5 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

werden (Abbildung 19). Hingegen kam es bei der renalen ACEA

(Inkubations-pH 8,3, dem Optimum der Serum ACE) zu keinen wesent-

lichen Veränderungen der Enzymaktivität (Abbildung 20). Eine Ab-

hängigkeit der renalen ICEA von der infundierten Dopamindosis

wurde anhand von Versuchen mit Geschwistertieren, bei denen es

renale
ICEA
[nmol/mg·h]

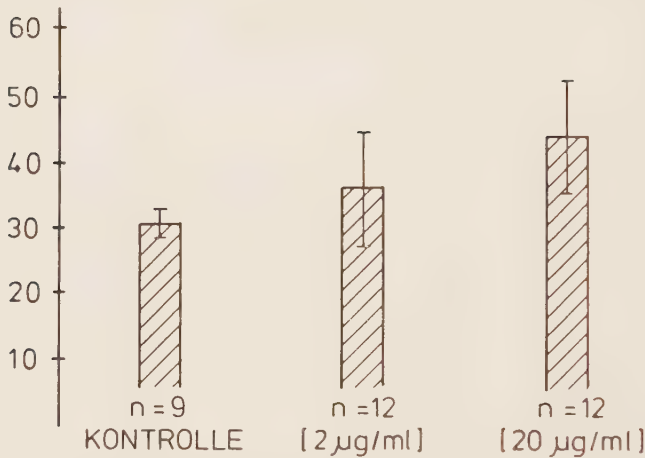


Abbildung 21 b

Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) im Nierenrindenhomogenat von Geschwistertieren nach i.v. Dopaminapplikation und bei einem Kontrollkollektiv

a) Kontrolle: NaCl-Lösung 0,9 % ; Infusionsdauer: 50 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

b) Dopamin [2 µg/ml] ; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

c) Dopamin [20 µg/ml] ; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,7;

Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl

Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

erwartungsgemäß zu einer geringeren Streuung der Meßwerte kam,

festgestellt. Mit steigender Dopamindosis wurde eine vermehrte

Enzymaktivität gemessen (Abbildung 21 b). Eine Aktivitätsänderung

des renalen ACE wurde bei dieser Versuchsanordnung nicht fest-

gestellt (21 a). Diese Befunde bestätigen die Existenz eines renalen Iso-Converting Enzymes, über dessen physiologische Bedeutung bisher allerdings nur wenig bekannt ist. Es wäre möglich, daß das bereits von Schweisfurth (171) beschriebene renale Iso-enzym dem Einfluß des vegetativen Nervensystems unterliegt. Nach Drosselung der Nierendurchblutung (temporäre Ischämie) und nach einer gesteigerten sympathiko-adrenalen Reaktionslage, hervorgerufen durch Hämorrhagie, konnte ebenfalls eine Zunahme der glomerulären ACEA gemessen werden (171).

Renale Denervierung führte zu einer signifikanten Abnahme der Aktivität des renalen Isoenzyms (40).

Wahrscheinlich führt eine erhöhte Converting Enzyme-Aktivität nicht nur zu einer vermehrten Angiotensin II Bildung, sondern auch zu einer vermindert vasodilatatorisch wirksamen Bradykininwirkung (122). Es ist auch denkbar, daß der Kinin-Abbau im Vordergrund steht. Für die Beziehung zwischen ACEA und Reningehalt der Niere stellte S. Salama bei einem unbehandelten Rattenkollektiv ein umgekehrt proportionales Verhältnis fest (167). Sie vermutet, daß mit steigender glomerulärer ACEA die A II-Bildung zunimmt, die dann eine verminderte glomeruläre Reninfreisetzung zur Folge hätte.

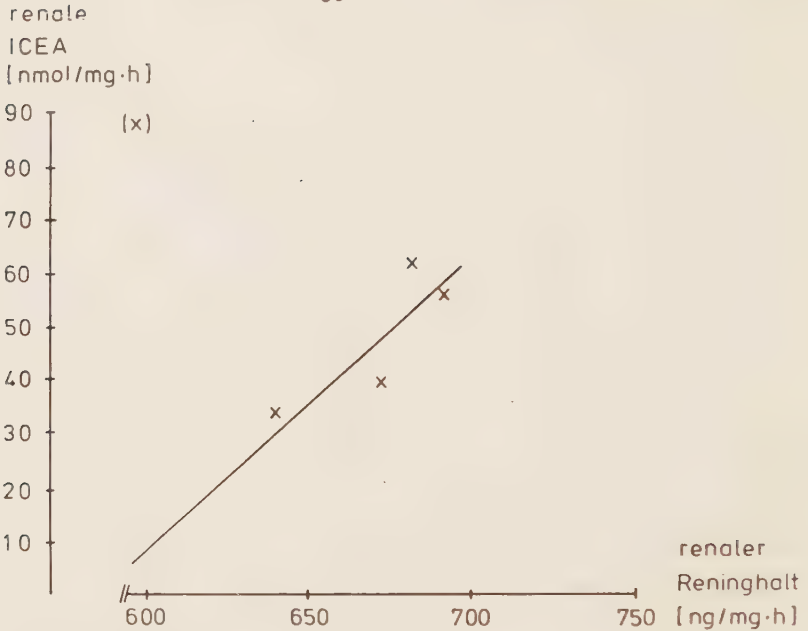


Abbildung 22

Auftragung der renalen Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) (Ordinate) gegen den Reningehalt (radioimmunologisch ermittelt) des Nierenrindenhomogenats (Abszisse) nach i.v. Dopaminapplikation [20 µg/ml] ; Infusionsdauer: 75 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen:

renale ICEA: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,7

Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtwicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

Reningehalt im Nierenrindenhomogenat: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5;

Reaktionsdauer = 10 Minuten; Reaktionsvolumen = 10 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtwicht] + 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 100 µl Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)

Korrelationskoeffizient: $r=0,9718$

Regressionsgerade: $y=0,135 x - 75$

(x) Dieser Wert wurde wegen seines atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Bei den mit Dopamin [20 µg/ml] oder Noradrenalin [12 µg/ml]

behandelten Tieren fand sich eine gleichzeitige Aktivitätssteigerung des Renin und des renalen ICE (Abbildung 22 und 23).

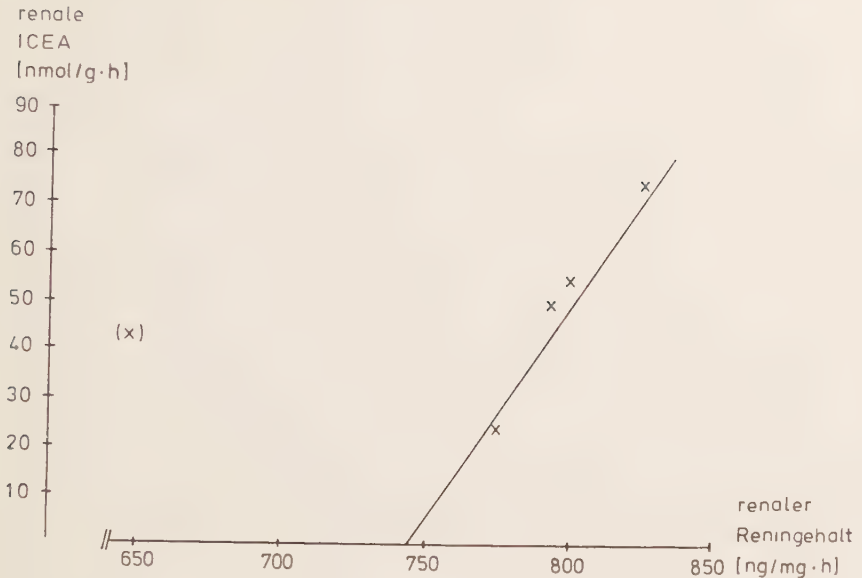


Abbildung 23

Auftragung der renalen Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) (Ordinate) gegen den Reningehalt (radioimmunologisch ermittelt) des Nierenrindenhomogenats (Abszisse) nach i.v. Noradrenalinapplikation [12 µg/ml] ; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen:

renale ICEA: Inkubationstemperatur = 37° C; pH 6,7;
Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)

Reningehalt im Nierenrindenhomogenat: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 6,5;

Reaktionsdauer = 10 Minuten; Reaktionsvolumen = 10 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 100 µl Reninsubstratlösung (ca. 100 mg/ml in 0,15 M Phosphatpuffer, pH 6,5) + 5 µl Blockergemisch (siehe 2.2.1.2.F)

Korrelationskoeffizient: $r=0,9902$

Regressionsgerade : $y=0,33 x - 249,6$

(x) Dieser Wert wurde wegen seines atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Für das renale ACE ergab sich keine Abhängigkeit. Dies könnte

bedeuten, daß es eine Wechselwirkung zwischen renaler Renin- und

renaler Converting Enzyme-Aktivität gibt, wobei eine hohe Renin-

konzentration mit einer hohen ICEA einhergeht und umgekehrt.

Aus dem gleichzeitigen Anstieg dieser beiden Enzyme nach Dopamin- oder Noradrenalinapplikation könnte es zu einer wesentlich stärkeren Angiotensin II-Bildung kommen als durch die Erhöhung nur eines der Enzyme. Auch Schweisfurth weist auf diesen Zusammenhang bei einer gesteigerten sympathischen Aktivität - hervorgerufen durch Hämorrhagie - hin (171).

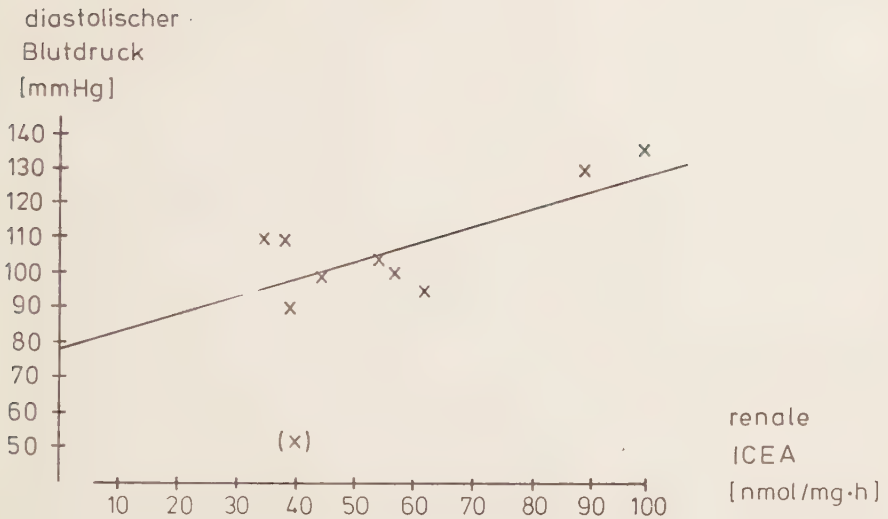


Abbildung 24

Abhängigkeit des diastolischen Blutdrucks (Ordinate) von der renalen Iso-Converting Enzyme-Aktivität (ICEA) (Abszisse) nach i.v. Dopaminapplikation [20 µg/ml]; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37 °C; pH = 6,7; Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtwicht] + 5 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0)

Korrelationskoeffizient: $r=0,7231$

Regressionsgerade : $y=1,56 x + 78$

(x) Dieser Wert wurde wegen seines atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Da Angiotensin II die am stärksten biologisch wirksame vaso-

konstriktorische Substanz ist, wurde die Abhängigkeit des

diastolischen Blutdrucks, der als Maß des peripheren Wider-

stands gilt, von den einzelnen Komponenten des RAS untersucht.

diastolischer
Blutdruck
[mmHg]

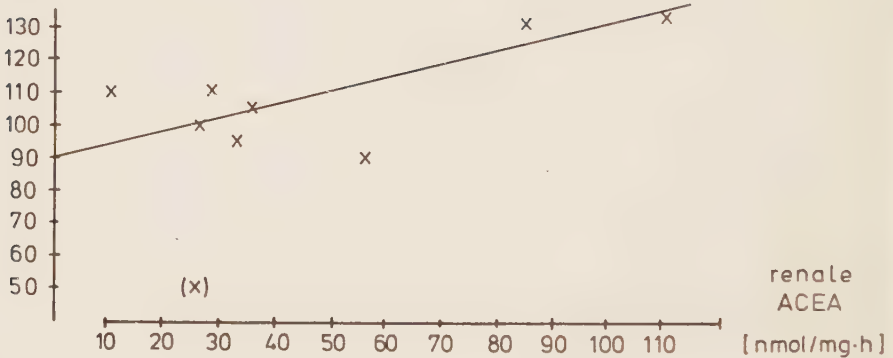


Abbildung 25

Abhängigkeit des diastolischen Blutdrucks (Ordinate) von der renalen Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) (Abszisse) nach i.v. Dopaminapplikation [20 µg/ml]; Infusionsdauer: 15 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min. Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37° C; pH = 8,3 Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = 200 µl Homogenat (1 g Gewebe [Feuchtgewicht] + 5 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3) + 100 µl Enzymsubstratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
Korrelationskoeffizient: $r=0,768$
Regressionsgerade : $y=1,12 x + 90,5$
(x) Dieser Wert wurde wegen seines atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Nach Dopaminapplikation [20 µg/ml] wurde sowohl zwischen renaler ICEA als auch ACEA und diastolischem Blutdruck eine lineare Abhängigkeit ermittelt (Abbildung 24 und 25). Wie aus Ab-

diastolischer
Blutdruck
[mmHg]

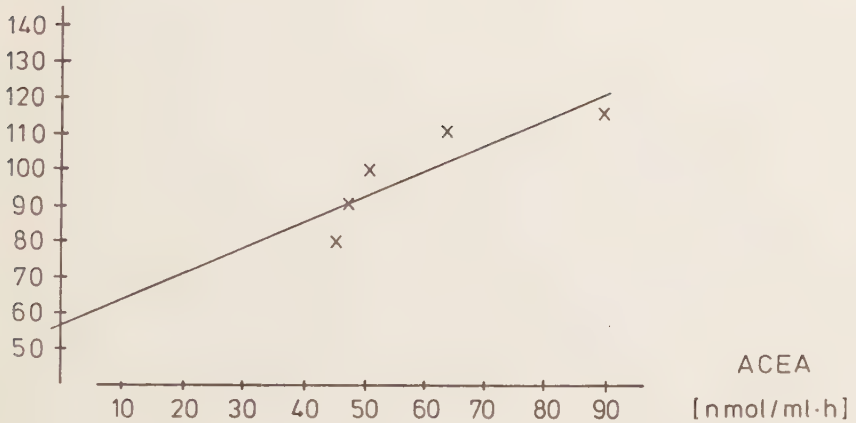


Abbildung 26

Abhängigkeit des diastolischen Blutdrucks (Ordinate) von der Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität (ACEA) im Serum nach i.v. Adrenalinapplikation $[12 \mu\text{g/ml}]$; Infusionsdauer: 25 Minuten; Infusionsgeschwindigkeit: $30 \mu\text{l/Min.}$
 Meßbedingungen: Inkubationstemperatur = 37°C ; pH = 8,3;
 Reaktionsdauer = 60 Minuten; Reaktionsvolumen = $150 \mu\text{l}$ verdünntes Serum (1:3 mit 0,9 % NaCl-Lösung) + $100 \mu\text{l}$ Enzym-substratlösung (57,7 mg Hip-His-Leu in 10 ml 0,5 M Phosphatpuffer, pH 8,3)
 Korrelationskoeffizient: $r^*=0,9205$
 Regressionsgerade : $y=2,13 x + 57$

bildung 26 hervorgeht, besteht nach Adrenalinapplikation zwischen Serum ACEA und diastolischem Blutdruck ebenfalls eine lineare Abhängigkeit.

Die Aktivität der Angiotensinasen wurde in dieser Arbeit nicht bestimmt. Jedoch scheint es sinnvoll, Untersuchungen in dieser Richtung durchzuführen, da es Hinweise darauf gibt, daß auch die Angiotensinasen von Einflüssen des vegetativen Nervensystems abhängig sind. So wurde zum Beispiel nach Drosselung der Nierendurchblutung (temporäre Ischämie) eine verminderte glomeruläre Angiotensinaseaktivität gemessen (171). Dadurch kommt es zu einem verlangsamten Abbau des Angiotensin II in biologisch inaktive Peptide, so daß es zu einer weiteren Erhöhung der Angiotensin II-Aktivität kommt.

Aber auch die Angiotensin III-Bildung ist von der Aktivität der Angiotensinasen abhängig. Es ist bekannt, daß das Heptapeptid A III die Tyrosin-Hydroxylase stimuliert, die Tyrosin zu Dopa katalysiert, was eine gesteigerte Katecholaminbiosynthese zur Folge hat (148).

Einen ausgeprägten Dopaminmangel im Bereich der Substantia nigra findet man beim Parkinson-Syndrom. Neben einer Reihe anderer Symptome - Akinesie, Erhöhung des Extrapiramidalen Tonus, Tremor sowie einige andere somatische und psychische Merkmale - findet sich bei der akinetischen Form häufig ein niedriger Blutdruck und eine verminderte PRA (14, 219). Das könnte ein Hinweis sein, daß dem zentralen Nervensystem neben der Blutdruckregulation auch eine übergeordnete Kontrollfunktion hinsichtlich der Reninfreisetzung zukommt. Nach systemischer intravenöser Dopaminapplikation steigt bei diesem Krankheitsbild die PRA erst bei extrem hohen Dosierungen an. Patienten hingegen, die an einem Shy-Drager-Syndrom leiden, bei dem es neben dem Parkinsonismus zu einer Läsion der postganglionären sympathischen Neurone gekommen ist und bei dem sich eine ausgeprägte Orthostasereaktion und eine im Vergleich zu Gesunden verminderte PRA findet, reagieren auf Dopaminapplikation mit einer überschießenden PRA und einem ausgeprägten Blutdruckanstieg (219).

Die Formatio reticularis, der die Substantia nigra zugerechnet wird, verfügt über ein eigenes RAS (61). Sie nimmt eine

zentrale Stellung bei der Verknüpfung motorischer, sensorischer und vegetativer Funktionen ein (62). Ein weiteres Areal, dessen Aufgabe in der Integration aller vegetativen Teilfunktionen mit dem Ziel einer übergeordneten Gesamtfunktion liegt, wird im Hypothalamus vermutet (62). Außer auf nervösem Weg regulieren diese Kerngruppen über hormonale und neurosekretorische Mechanismen die vegetativen Funktionen des Organismus.

Eine Stimulation des RAS ließ sich über eine Reizung der lateralen und posterioren Hypothalamusregion erzielen (136). Da von der posterioren Region keine generelle Stimulation des sympathischen Nervensystems ausging, vermutet Natcheff (136), daß es über die Freisetzung von Nebennierenrindenhormonen zu einer vermehrten PRA kommt.

Die Reizung der tuberalen Region des Hypothalamus, die eine enge Beziehung zur Freisetzung hypophyseotroper Hormone hat und als Schaltstation des sympathischen Vasodilatatorenzentrums gilt (224), führte zu keinem PRA Anstieg. Möglicherweise ist das im Hypothalamus gelegene RAS (59) an diesen Vorgängen maßgeblich beteiligt.

Die Existenz des eigenständigen zentralen RAS ermöglicht die A II Bildung innerhalb des Gehirns, wobei das zerebrale Isorenin das katalysierende Enzym darstellt (61).

Im ZNS gebildetes Isorenin führt unter besonderen Bedingungen - nämlich dann, wenn es im Gehirn zu einer stärkeren Dehydratation als im übrigen Gewebe gekommen ist - , zu einer Stimulation des in der Peripherie zirkulierenden Angiotensin (61). Daran könnte Angiotensin als Neurotransmitter über einen zentralnervösen Mechanismus unter Einbeziehung des vegetativen Nervensystems beteiligt sein.

Aus allen diesen Befunden geht hervor, daß es eine wechselseitige Beziehung zwischen systemisch gebildetem Angiotensin und zentralem Nervensystem (neurogener Blutdruckanstieg, ACTH bzw. ADH-Ausschüttung und Durst) sowie zentralen Strukturen und systemischer Plasmareninaktivität gibt. Diese Beziehungen werden möglicherweise durch das vegetative Nervensystem moduliert.

Da es verschiedene Verknüpfungen zwischen RAS und sympathischem Nervensystem sowie Verknüpfungen innerhalb beider Systeme gibt, die über Rückkopplungsmechanismen gesteuert werden, ist es schwierig, die vorliegenden Befunde in ihrer gesamten Tragweite einzuordnen. Die wenigen Befunde, die bisher vorliegen, die Komplexität sowie die vielfältigen Beziehungen und Verknüpfungen innerhalb dieses Netzwerks führen dazu, daß noch manches im dunkeln bleibt.

Auf die vegetative Beeinflussung der ACEA - hervorgerufen durch intravenös applizierte Katecholamine - weisen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse hin.

Außerdem konnte die Existenz eines renalen Iso-Converting-Enzyme bestätigt werden. Es scheint, daß dieses Isoenzym, über dessen physiologische Bedeutung wir bisher nur wenig wissen, dem Einfluß des vegetativen Nervensystems unterliegt.

Da im Nierengewebe eine Verdünnung für die Enzymbestimmung vorgenommen wurde, um störende Komponenten auszuschalten, liegen die Meßergebnisse höher als bei Autoren, die andere Versuchsbedingungen zugrunde legten.

Es ist wahrscheinlich, daß die ACEA Bestimmung in Zukunft bei der Hypertonietherapie mit Converting Enzyme-Inhibitoren (z.B. Captopril, SQ 14225) auch klinisch an Bedeutung gewinnt. Mit diesem Medikament, das die Umwandlung von A I in das pressorisch wirksame A II hemmt, gelingt es in vielen Fällen von reninabhängigen oder reninunabhängigen Formen der Hypertonie den Blutdruck herabzusetzen (161).

Dabei kommt die antihypertensive Wirkung unter anderem über eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands zustande (161); es sind jedoch auch Wechselwirkungen mit dem vegetativen Nervensystem bzw. mit zentralnervösen Strukturen denkbar.

Tabelle 1

Reninkonzentration im Serum (1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt) unbehandelter Ratten beiderlei Geschlechts

Versuchs- tier Nr.	Geschlecht	Körper- gewicht [g]	Reninkonzentration (radioimmunologisch bestimmt) [ng/ml·h]
37	w	230	42,10
40	w	160	20,50
43	m	210	69,84
44	m	190	43,40
45	m	200	55,39
46	m	200	4,32
47	m	230	26,62
48	w	200	49,91
49	w	200	28,91
50	w	190	97,99
51	w	230	98,56
52	w	190	268,60*
53	w	190	39,60
54	w	190	310,00*
55	w	180	50,72
Mw $\pm$ SD		199,33 $\pm$ 19,44 (n=15)	48,29 $\pm$ 27,70 (n=13)

* Diese Werte wurden wegen ihres atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Tabelle 2

Reninkonzentration im Serum (1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung
verdünnt) während einer Infusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung
Kontrollgruppe

Versuchs- tier Nr.	30 Min. nach Infusions- beginn [ng/ml.h]	50 Min. nach Infusions- beginn [ng/ml.h]	Differenz [ng/ml.h]
53	39,60	35,40	- 4,20
54	310,00	300,50	- 9,50
55	50,72	35,24	- 15,48
Mw $\pm$ SD (n=3)	133,44 $\pm$ 153,00	123,71 $\pm$ 153,10	- 9,73 $\pm$ 5,64

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 μ l/Min.

Tabelle 3

Reninkonzentration im Serum (1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt) vor und nach i.v. Noradrenalininfusion (12 µg/ml, 20 Min.)

Versuchs- tier Nr.	vor Beginn der Applikation [ng/ml·h]	20 Min. nach Beginn der Applikation [ng/ml·h]	Differenz [ng/ml·h]
43	69,84	39,39	- 30,45
44	43,40	29,60	- 13,80
45	55,39	64,39	+ 9,00
51	98,56	167,75	+ 69,19
52	268,60*	157,60*	-111,00*
Mw ± SD (n=4)	66,80 ± 23,77	75,28 ± 63,36	+ 8,48 ± 43,58

*Diese Werte wurden wegen ihres atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 4

Reninkonzentration im Serum (1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung
verdünnt) vor und nach i.v. Adrenalininfusion (12 µg/ml,
20 Min.)

Versuchs- tier Nr.	vor Beginn der Applikation [ng/ml·h]	20 Min. nach Beginn der Applikation [ng/ml·h]	Differenz [ng/ml·h]
46	4,32	28,58	+ 24,26
47	26,62	84,90	+ 58,28
48	49,91	101,73	+ 51,82
49	28,91	40,72	+ 11,81
50	97,99	136,90	+ 38,91
Mw ± SD (n=5)	41,55 ± 35,44	78,57 ± 44,47	+ 37,01 ± 19,19 p < 0,05

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 5

Reniningehalt in der Nierenrinde nach Infusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung (50-60 Min.) [Kontrollgruppe] .

Versuchstier Nr.	Reniningehalt im Rattentest (Bioassay) [ng/mg·h]	Reniningehalt im Radioimmunoassay [ng/mg·h]
24	44,60	582,20
53	81,50*	648,61
54	34,30	607,78
55	56,60	719,96*
Mw $\pm$ SD	45,17 $\pm$ 11,16 (n=3)	612,86 $\pm$ 33,49 (n=3)

* Diese Werte wurden wegen ihres atypischen Verhaltens nicht berücksichtigt.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 μ l/Min.

Tabelle 6

Reningehalt in der Nierenrinde nach i.v. Dopamininfusionen

(15 Min.)

Infusionsgeschwindigkeit: 30 µl/Min.

Versuchs- tier Nr.	Dosis	Reningehalt im Rattentest (Bioassay) [ng/mg·h]	Reningehalt im Radioimmunoassay [ng/mg·h]
31	1 µg/ml	64,40	570,72
32	"	105,60*	682,24
33	"	57,02	
Mw ± SD		60,71 ± 5,2·2 (n=2)	626,48 ± 78,86 (n=2)
28	5 µg/ml	42,40*	647,80
29	"	84,84	645,68
30	"	82,30	697,98
Mw ± SD		83,57 ± 1,79 (n=2)	663,82 ± 29,60 (n=3)
25	20 µg/ml	58,08	682,89
26	"	61,20	
27	"	110,80	595,32*
34	"	95,04	703,56
37	"	48,50*	672,40
38	"	52,80*	639,60
Mw ± SD		81,28 ± 25,83 (n=4)	674,61 ± 26,69 (n=4)
21	1 mg/ml	73,90	
22	"	47,50*	719,96
23	"	88,70	721,60
35	"	111,90	
36	"	147,80	682,89
Mw ± SD		105,58 ± 32,20 (n=4)	708,15 ± 21,89 (n=3)

Tabelle 7

Reningehalt in der Nierenrinde nach i.v. Noradrenalin-
infusion (12 µg/ml; 25 Min.)

Versuchs- tier Nr.	Reningehalt im Rattentest (Bioassay) [ng/mg·h]	Reningehalt im Radioimmunoassay [ng/mg·h]
43	49,3	826,56
44	31,3*	649,78*
45	42,9	799,00
51	47,1	793,76
52	38,6	774,73
Mw ± SD	44,48 ± 4,7 (n=4)	798,51 ± 21,41 (n=4)

*Diese Werte wurden wegen ihres atypischen Verhaltens nicht
berücksichtigt.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 8

Reningehalt in der Nierenrinde nach i.v. Adrenalininfusion

(12 µg/ml; 25 Min.)

Versuchs- tier Nr.	Reningehalt im Rattentest (Bioassay) [ng/mg·h]	Reningehalt im Radioimmunoassay [ng/mg·h]
46	38,6*	695,03
47	42,9	614,01*
48	63,5	690,44
49	67,3	750,46
50	55,0	719,96
Mw $\pm$ SD	57,18 $\pm$ 10,82 (n=4)	713,97 $\pm$ 27,57 (n=4)

* Diese Werte wurden wegen ihres atypischen Verhaltens
nicht berücksichtigt.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 9

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im Serum unbehandelter Ratten beiderlei Geschlechts $\left[\text{nmol/ml} \cdot \text{h} \right]$

Versuchstier Nr.	weibliche Ratten	Versuchstier Nr.	männliche Ratten
26	62,82	13	51,15
27	28,35	18	73,50
28	56,10	19	82,50
29	51,60	21	44,31
30	32,55	22	52,29
31	35,07	23	51,06
32	24,69	24	65,70
33	74,04	25	58,92
35	52,98	34	86,40
37	38,13	36	56,61
40	48,24	38	54,99
48	33,66	43	77,40
49	72,36	44	59,76
50	40,38	45	80,79
51	71,52	46	53,01
52	22,71	47	50,49
53	49,62		
54	42,74		
55	53,70		
$46,90 \pm 15,84$		$62,43 \pm 13,41$	
(n=19)		(n=16)	

$p < 0,01$

Tabelle 10

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum

(Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) während einer

i.v. Infusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung [Kontrollgruppe]

Versuchs- tier Nr.	nach 30 Min. Applikation [nmol/ml·h]	nach 50 Min. Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
18	73,50	75,00	+ 1,50
19	82,50	84,00	+ 1,50
24	65,70	66,18	+ 0,48
53	49,62	50,49	+ 0,87
54	43,74	44,58	+ 0,84
55	53,70	53,70	± 0,00
Mw ± SD (n=6)	61,46 ± 14,96	62,32 ± 15,33	+ 0,86 ± 0,58

Infusionsgeschwindigkeit 30 µl/Min.

Tabelle 11

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum

(Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.

Dopamininfusion (1 µg/ml; 10 Min.)

Versuchstier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	10 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
31	34,77	37,02	+ 2,25
32	24,69	23,55	- 1,14
33	74,04	71,82	- 2,22
Mw ± SD (n=3)	44,50 ± 26,07	44,13 ± 24,90	- 0,37 ± 2,33

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 12

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum

(Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.

Dopamininfusion (5 µg/ml; 10 Min.)

Versuchstier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	10 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
28	56,10	58,62	+ 2,25
29	51,60	53,83	+ 2,25
30	32,55	33,60	+ 1,11
Mw ± SD (n=3)	46,75 ± 12,50	48,68 ± 13,28	+ 1,87 ± 0,66

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 13

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum
 (Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.
 Dopamininfusion (20 µg/ml; 10 Min.)

Versuchs- tier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	10 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
25	58,92	63,39	+ 4,47
26	62,82	68,43	+ 5,61
27	28,62	28,62	± 0,00
34	86,40	92,01	+ 5,61
37	38,13	37,02	- 1,11
38	54,99	59,40	+ 4,41
Mw ± SD (n=6)	54,98 ± 20,21	58,14 ± 22,8	+ 3,16 ± 2,95

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 14

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum
(Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.
Dopamininfusion (1 mg/ml; 10 Min.)

Versuchstier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	10 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
21	44,31	45,54	+ 1,23
22	52,29	53,31	+ 1,02
23	51,06	53,31	+ 2,25
35	52,98	49,89	- 3,09
36	56,61	59,64	+ 3,03
Mw $\pm$ SD (n=5)	51,45 $\pm$ 4,49	52,34 $\pm$ 5,19	+ 0,89 $\pm$ 2,37

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 μ l/Min.

Tabelle 15

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum

(Verdünnung 1:3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.

Noradrenalininfusion (12 µg/ml; 20 Min.)

Versuchstier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	20 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
43	77,40	87,51	+ 10,11
44	59,76	71,52	+ 11,76
45	80,79	95,94	+ 15,15
51	71,52	75,75	+ 4,23
52	22,71	31,14	+ 8,43
Mw ± SD (n=5)	62,44 ± 23,61	72,37 ± 24,9	+ 9,93 ± 4,04 p < 0,01

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 16

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im verdünnten Serum

(Verdünnung 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung) vor und nach i.v.

Adrenalininfusion (12 µg/ml; 20 Min.)

Versuchs- tier Nr.	vor Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	20 Min. nach Beginn der Applikation [nmol/ml·h]	Differenz [nmol/ml·h]
46	53,01	63,12	+ 10,08
47	50,49	51,51	+ 1,02
48	33,66	48,75	+ 15,12
49	72,36	87,51	+ 15,15
50	40,38	44,61	+ 4,2
Mw ± SD (n=5)	49,98 ± 14,74	59,10 ± 17,30	+ 9,11 ± 6,40 p < 0,05

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 17

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde

nach i.v. Infusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung (50 - 60 Min.)

[Kontrollgruppe]

Versuchs- tier Nr.	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]
18	52,50 48,80	52,46 ± 3,64	64,44 64,02	64,58 ± 0,64
19	56,07 60,69		65,28 67,84	
24	56,49 60,51		60,24 62,79	
53	57,75 57,75	58,59 ± 1,45	64,02 58,17	60,40 ± 3,16
54	60,27 42,69		59,01 30,12	
55	37,65 45,21		32,64 32,64	
59	50,22 45,21	48,55 ± 2,89	30,12 30,12	30,96 ± 1,45
64	50,22 52,32		32,64 64,92	
67	56,07 49,80		64,02 65,70	
	35,16 35,16	35,99 ± 1,44	28,89 23,85	26,37 ± 2,52
	37,65 27,63		26,37 13,80	
	30,12 30,12		13,80 15,66	
	28,89 28,89	29,72 ± 1,44	12,57 11,31	12,14 ± 0,72
	31,38		12,54	
Mw ± SD	45,36 ± 11,41 (n=27)		41,01 ± 21,43 (n=27)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 18

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde nach

i.v. Dopamininfusion (15 Min.)

Versuchs- tier Nr.	Dosis	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]
31	1 µg/ml	37,65 38,91	37,66 ± 1,24	21,33 21,33	21,75 ± 0,72
32	"	36,42 26,37 27,60		22,59 18,81 20,10	
33	"	27,60 52,71 52,71 52,71	27,19 ± 0,71 52,71 ± 0,00	23,85 40,17 40,17 40,17	20,92 ± 2,62 40,17 ± 0,00
Mw ± SD		39,18 ± 11,13 (n=9)		27,61 ± 9,52 (n=9)	
61	2 µg/ml	32,43 35,16	33,34 ± 1,58	23,19 21,33	21,95 ± 1,07
63	"	32,43 50,22 51,48		21,33 15,06 17,58	
66	"	46,44 25,11 26,37	49,38 ± 2,62 25,53 ± 0,72	13,80 15,06 16,32	15,48 ± 1,92 15,48 ± 0,72
70	"	25,11 32,64 32,64 32,64	32,64 ± 0,00	15,06	
Mw ± SD		35,22 ± 9,21 (n=12)		17,63 ± 3,43 (n=9)	

Tabelle 18 b)

28	5 µg/ml	35,16 30,96 32,22	32,78 ± 2,16	50,22 45,21 42,69	46,04 ± 3,84
29	"	31,38 33,90 36,42	33,90 ± 2,52	40,17 41,43 42,69	41,43 ± 1,26
30	"	23,85 25,11 26,37	25,11 ± 1,26	26,19 25,74 26,37	26,10 ± 0,32
Mw ± SD		30,59 ± 4,50 (n=9)		37,86 ± 9,26 (n=9)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 19

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde nach
i.v. Dopamininfusion (20 µg/ml; 15 Min.)

Versuchs- tier Nr.	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]
25	64,02 62,34	62,21 ± 1,88	37,65 32,64	33,47 ± 3,83
26	60,27 95,40 100,44		30,12 113,01 109,23	
27	99,45 86,64 86,64	98,43 ± 2,67	105,45 85,38 84,96	109,23 ± 3,78
34	91,65 57,75 56,49		87,06 40,17 37,65	
37	55,23 43,95 37,65	56,49 ± 1,26	35,16 57,75 52,74	37,66 ± 2,50
38	33,90 35,16 30,12		60,27 27,63 30,12	
60	37,65 43,53 40,17	38,50 ± 5,07	27,63 25,11 25,11	56,92 ± 3,83
62	41,43 46,44 43,95		27,63 25,11 28,89	
65	36,42 36,42 40,17	43,94 ± 2,50	23,85 12,57 13,80	25,95 ± 2,62
68	56,49 59,01 57,75		12,54	
		37,67 ± 2,16		12,97 ± 0,72
		57,75 ± 1,26		
Mw ± SD	55,81 ± 21,43 (n=30)		46,26 ± 30,70 (n=27)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 20

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde nach

i.v. Dopamininfusion (1mg/ml; 15 Min.)

Versuchs- tier Nr.	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg·h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg·h]
21	55,65 56,07 59,01 53,16	56,91 ± 1,83	46,44 43,95 50,22 43,95	46,87 ± 3,16
22	55,65 51,48 65,28	53,43 ± 2,10	43,11 37,68 35,16	41,58 ± 3,40
23	65,28 67,80 37,65	66,12 ± 1,45	36,42 36,84 25,11	36,14 ± 0,87
35	38,91 35,16 52,74	37,24 ± 1,91	26,37 22,59 32,64	24,69 ± 1,92
36	52,74 45,21	50,23 ± 4,35	36,99 32,64	34,09 ± 2,51
Mw ± SD	52,79 ± 9,98 (n=15)		36,67 ± 8,02 (n=15)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 21

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde nach

i.v. Noradrenalininfusion (12 µg/ml; 25 Min.)

Versuchstier Nr.	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]
43	75,33 77,85 79,11	77,43 ± 1,92	35,16 32,64 37,68	35,16 ± 2,52
44	45,21 46,95 39,33	43,83 ± 3,99	32,64 32,64 35,16	33,48 ± 1,45
45	57,75 51,48 52,74	53,99 ± 3,32	51,45 55,23 56,49	54,35 ± 2,62
51	47,70 52,71 48,96	49,79 ± 2,61	25,11 27,63 31,32	28,02 ± 3,12
52	26,37 22,59 23,85	24,27 ± 1,92	25,11 26,34 22,59	24,68 ± 1,91
Mw ± SD	49,86 ± 17,90 (n=15)		35,14 ± 10,88 (n=15)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

Tabelle 22

Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität in der Nierenrinde nach

i.v. Adrenalininfusion (12 µg/ml; 25 Min.)

Versuchs- tier Nr.	ICEA (Inkubations pH 6,7) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]	ACEA (Inkubations pH 8,3) [nmol/mg.h]	Mittelwerte ± SD [nmol/mg.h]
46	28,89 33,90 28,89	30,56 ± 2,89	20,10 20,10 17,58	19,26 ± 1,45
47	42,69 42,69 40,17	41,85 ± 1,45	28,89 28,89 31,38	29,72 ± 1,44
48	50,22 47,70 46,44	48,12 ± 1,92	46,44 48,96 50,22	48,54 ± 1,92
49	61,53 71,55 69,06	67,38 ± 5,22	31,32 31,32 31,38	31,34 ± 0,03
50	55,23 47,70 50,22	51,05 ± 3,83	45,21 50,22 50,22	48,55 ± 2,89
Mw ± SD	47,79 ± 12,79 (n=15)		35,48 ± 11,94 (n=15)	

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 30 µl/Min.

5. Literaturverzeichnis

1. Ackerly, J.A., A.L. Blumberg and M.J. Peach:
Angiotensin interactions with myocardial sympathetic neurons:
enhanced release of dopamine β -hydroxylase during nerve stimulation
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 151, 650-653, 1976
2. Anderson, R.C., P.N. Herbert and P.J. Mulrow:
A comparison of properties of renin obtained from the kidney
and uterus of the rabbit
Am. J. Physiol. 215, 774-778, 1968
3. Aoi, W., M.B. Wade, D.R. Rosner and M.H. Weinberger:
Renin release by rat kidney slices in vitro : effects of cations
and catecholamines
Am. J. Physiol. 227, 630-634, 1974
4. Assaykeen, T.A.
Evidence for β_2 -adrenergic receptor mediation of renin release
in dogs
Endocrine Soc. Ann. Meeting 1973, A 192
5. Assaykeen, T.A., P.L. Clayton, A. Goldfien and W.F. Ganong:
Effects of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the
renin response to hypoglycemia and epinephrine on dogs
Endocrinology 87, 1318-1322, 1970
6. Assaykeen, T.A. and W.F. Ganong:
The sympathetic nervous system and renin secretion
In: Frontiers in Neuroendocrinology, ed. by E. Martini and
W.F. Ganong
67-102, Oxford University Press, New York 1971
7. Atlas, D., E. Melamed, M. Lahav:
 β -adrenergic receptors in rat kidney, direct localisation
by fluorescent β -blocker
Lab. Invest. 36, 465-468, 1977
8. Atlas, S.A., J.E. Sealey, J.H. Laragh:
"Acid"- and "Cryo"-activated inactive plasma renin
Circ. Res. 43, (Suppl. I), I 128-133, 1978

9. Augustin, H.J.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über den
Einfluß von Dopamin auf die Niere
Giulini Pharma
10. Ayers, C.R., R.H. Harris and L.G. Lefer:
Control of renin release in experimental hypertension
Circ. Res. 24, (Suppl. I) I 103-112, 1969
11. Ayers, C.R., E.D. Vaughan, M.R. Yancy et al.:
Effect of 1-Sarcosine-8-alanine angiotensin II and
converting enzyme inhibitor on renin release in dog
acute renovascular hypertension
Circ. Res. 34-35, (Suppl. I) I 27-33, 1974
12. Bakhle, Y.S.:
Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free
extracts of dog lung
Nature 220, 919-920, 1968
13. Barajas, L.:
Anatomy of the juxtaglomerular apparatus
Am. J. Physiol. 237, F 333-343, 1979
14. Barbeau, A., L. Gillo-Joffroy, R. Boucher et al.:
Renin-aldosterone system in Parkinson's disease
Science 165, 291-292, 1969
15. Baylis, C., W.W. Deen, B.D. Myers et al.:
Effects of some vasodilator drugs on transcapillary
fluid exchange in renal cortex
Am. J. Physiol. 230, 1148-1158, 1976
16. Bell, C.:
Mechanism of enhancement by angiotensin II of sympathetic
adrenergic transmission in the guinea pig.
Circ. Res. 31, 348-355, 1972
17. Benelli, G., D. Della Bella and A. Gandini:
Angiotensin and peripheral sympathetic nerve activity
Brit. J. Pharmacol. 22, 211-219, 1964
18. Blaine, E.H., J.O. Davis and R. Prewitt:
Renin release from the denervated, nonfiltering dog kidney
Am. Fed. Clin. Res. 18, 494, 1970

19. Blaine, E.H., J.O. Davis and R.T. Witty:
Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa
Circ. Res. 27, 1081-1089, 1970
20. Blaine, E.H., J.O. Davis:
Evidence for a renal vascular mechanism in renin release
new observations with graded stimulation by aortic constriction
Circ. Res. 28-29, (Suppl. II) II 118-126, 1971
21. Blair-West, J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton et al.:
Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion
Am. J. Physiol. 220, 1309-1315, 1971
22. Blair-West, J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton et al.:
The effect of the heptapeptide (2-8) and the hexapeptide (3-8) fragments of angiotensin II on aldosterone secretion
J. Clin. Endocrinol. 32, 575-578, 1971
23. Blumberg, A.L., J.A. Ackerly and M.J. Peach:
Differentiation of neurogenic and myocardial angiotensin II receptors in isolated rabbit atria
Circ. Res. 36, 719-726, 1975
24. Bock, H.E., W. Kaufmann und G.W. Löhr:
Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart, 312, 1981
25. Bonnardeaux, J.L. and D. Regioli:
Action of angiotensin on the heart
Can. J. Physiol. Pharmacol. 52, 50-60, 1974
26. Britton, S. and J. DiSalvo:
Effects of angiotensin I and angiotensin 2 on hindlimb and coronary vascular resistance
Am.J. Physiol. 225, 1226-1231, 1973
27. Buckley, J.P.:
Actions of angiotensin on the central nervous system
Federation Proc. 31, 1332-1337, 1972

28. Bunag, R.D., I.H. Page, and J.W. Mc Cubbin:
Neural stimulation of release of renin
Circ. Res. 19, 851-858, 1966
29. Bunag, R.D., I.H. Page and J.W. Mc Cubbin:
Influence of distary sodium on stimuli causing renin
release
Am. J. Physiol. 221, 1383-1386, 1966
30. Bunag, R.D., I.H. Page and J.W. Mc Cubbin:
Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin
Cardiovascular Res. 1, 67-73, 1967
31. Capelli, J.P., L.G. Wesson, G.E. Aponte et al.:
Charakterization and source of a renin-like enzyme in
anephric humans
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 221-230, 1968
31. a. Cavalli-Sforzo, L.:
Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
Fischer-Verlag 1974
32. Carretaro, O., B. Berjak and J.A. Houle:
Renin isoenzymes of extrarenal origin
Am. J. Physiol. 220, 1468-1472, 1971
33. Chokshi, D.S., B.K. Yeh and P. Samet:
Effects of dopamine and isoproterenol on renin secretion
in the dog
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 140, 54-57, 1972
34. Cohen, S., J.M. Taylor, M. Murakami et al.:
Isolation and characterization of renin-like enzymes
from mouse submaxillary gland
Biochemistry 11, 4286-4293, 1972
35. Cooke, C.R., T.C. Brown, B.J. Zacherle et al.:
Effect of altered sodium concentration in the distal
nephron segments on renin release
J. Clin. Invest. 49, 1630-1638, 1970
36. Cubeddu, L.X., E. Barnes and N. Weiner:
Release of norepinephrine and dopamine- β -hydroxylase
by nerve stimulation IV. An evaluation of a role for
cyclic adenosine monophosphat
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 193, 105-127, 1975

37. Cushman, D.W. and H.S. Cheung :
Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-
converting enzyme of rabbit lung
Biochem. Pharmacol. 20, 1637-1648, 1971
38. Cushman, D.W. and H.S. Cheung :
Concentrations of angiotensin converting enzyme
in tissues of the rat
Biochem. Biophys. Acta 250, 261-265, 1971
39. Dahlheim, H. :
persönliche Mitteilung
40. Dahlheim, H. and N. Natcheff :
Effect of kidney denervation on cortical iso-converting
enzyme activity in the rat
Pflügers Arch. 393: 281-282, 1982
41. Dahlheim, H., J. Jankova :
persönliche Mitteilung
42. Dahlheim, H., M. Michailov :
persönliche Mitteilung
42. a) Dahlheim, H., H. Schweisfurth :
Does the kidney contain its own angiotensin I-converting
enzyme
Pflügers Arch. 359 (Suppl.) R 125, 1975
43. Davila, D. and P.A. Khairallah :
Effect of ions on inhibition of norepinephrine uptake
by angiotensin
Arch. Intern. Pharmacodyn. 192, 357-364, 1970
44. Davis, J.O. :
What signals the kidney to release renin
Circ. Res. 28, 301-306, 1971
45. De Champlain, J., J. Genest, R. Veysrat and R. Boucher :
Factors controlling renin in man
Arch. Internal Med. 117, 355-363, 1966
46. Dempsey, P.J., Z.T. Mc Callum, K.M. Kent et al. :
Direct myocardial effects of angiotensin II
Am. J. Physiol. 220, 477-481, 1971
47. Dengler H. :
Über einen reninartigen Wirkstoff in Arterienextrakten
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 227,
481-487, 1956

48. Dinnerstein, R.J., J. Vannice, J. Henderson et al.:
Histofluorescence techniques provide evidence for dopamine -
containing neuronal elements in canine kidney
Science, 205, 497-499, 1979
49. Distler, A., H. Leibau and H.P. Wolff:
Action of angiotensin on sympathetic nerve endings in isolated
blood vessels
Nature, 207, 764-765, 1965
50. Donald, D.E.:
Studies on release of renin by direct and reflex activation
of renal sympathetic nerves.
Physiologist 22, 39-42, 1979
51. Dorer, F.E., J.R. Kahn, K.E. Lentz et al. :
Purification and properties of angiotensin-converting enzyme
from hog lung
Circ. Res. 31, 356-366, 1972
52. Douglas, W.W., T. Kanno and S.R. Sampson:
Effects of acetylcholine and other medullary secretagogues
and antagonists on the membrane potential of adrenal chromaffin
cells: an analysis employing techniques of tissue culture.
J. Physiol. London, 188, 107-120, 1967
53. Drew, G.M. and S.B. Whiting:
Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptor
in vascular smooth muscle in vitro
Br. J. Pharmacol. 67, 207-215, 1979
54. Dzau, V.J.
Intrarenal dopaminergic receptors in control of renin release
Federation Proceeding 37, 901, 1978
55. Epstein, A.N., J.T. Fitzsimons and J. Barbara:
Drinking induced by injection of angiotensin in the brain of
the rat
J. Physiol. London 210, 457-474, 1970
56. Erdös, E.G.:
Brief review: angiotensin I-converting enzyme
Circ. Res. 36, 247-255, 1975
57. Ferreira, S.H., D.C. Bartelt and L.J. Greene:
Isolation of bradykinin potentiating peptides from bothrops
jararaca venom
Biochemistry 9, 2583-2593, 1970

58. Ferris, T.F., P. Gorden and P. Mulrow:
Rabbit uterus as a source of renin
Am. J. Physiol. 212, 698-706, 1967
59. Fischer-Feraro, C., V.E. Nahmod, D.J. Goldstein et al. :
Angiotensin and renin in rat and dog brain
J. Exptl. Med. 133, 353-361, 1971
60. Fitz, A. and M. Overturf:
Molecular weight of human angiotensin I converting enzyme
J. Biol. Chem. 247, 581-584, 1972
61. Fitzsimons, J.T.:
Angiotensin stimulation of the central nervous system
Rev. of phys. biochem. and pharmacology, 117-167, 1980
62. Forssmann, W.G., C. Heym:
Grundriß der Neuroanatomie
Springer Verlag, Berlin, 1975
63. Forsyth, R.P., B.J. Hoffbrand and K.L. Melmon:
Hemodynamic effects of angiotensin in normal and environmentally stressed monkeys
Circulation 44, 119-129, 1971
64. Freer, R.J., A.J. Pappano, M.J. Peach et al. :
Mechanism of the positive inotropic effect of angiotensin II on isolated cardiac muscle
Circulation Res. 39, 178-183, 1976
65. Ganten, D., R. Boucher, J. Genest :
Renin activity in brain tissue of puppies and adult dogs
Brain Res. 33, 557-559, 1971
66. Ganten, D., P. Granger, U. Ganten et al. :
An intrinsic renin-angiotensin system in the brain in Hypertension 72, ed. by E. Genest and E. Kiow
New York, Springer Verlag, 423-432, 1972
67. Ganten, D., A. Marquez-julio, P. Granger et al.:
Renin in dog brain
Am. J. Physiol. 221, 1733-1737, 1971
68. Ganten, D., J. Minnich, P. Granger et al.:
Angiotensin-forming enzyme in brain tissue
Science, 173, 64-65, 1971

69. Geelhoed, G.W. and A.J. Vander:
The role of aldosterone in renin secretion
Life sci. 6, 525-535, 1967
70. Goldberg, L.J., P.H. Volkman and J.D. Kohli:
A comparison of the vascular dopamine receptor with other
dopamine receptors
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18, 57-79, 1978
71. Goormaghtigh, N.:
Facts in favor of endocrine function of the renal arteriols
J. Pathol. Microbiol. Bacteriol. 57, 392-393, 1945
72. Gordan, D.B. and I.N. Sachin:
Renin substrate in plasma of various mammillian species:
electrophoresis on polyacrylamide gel
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 150, 645-649, 1975
73. Gottschalk, C.W.:
Renal nerves and sodium excretion
Ann. Rev. Physiol. 41, 229-240, 1979
74. Gould, A.B. and S.A. Goodman:
The effect of hypoxie on the renin-angiotensin system
Lab. Invest. 22, 443-457, 1970
75. Gould, A.B., L.T. Skeggs and J.R. Kahn:
Presence of renin activity in blood vessel walls
J. Exptl. Med. 119, 389-399, 1964
76. Granger, P., H. Dahlheim und K. Thureau:
Renin Angiotensinase und Converting Enzyme Bestimmung an
einzelnen microdissezierten glomerulären Apparaten und
Teilen des Nephrons
Pflügers Arch. 312, R 87, 1969
77. Greene, L.J., A.C.M. Camargo, E.M. Krieger et al.:
Inhibition of the conversion of angiotensin I to II and
potentation by small peptides present in bothrops jararaca
Circ. Res. 31, 62-71, 1972
78. Greenway, C.V. and R.D. Starke:
The vascular responses of the spleen to intravenous in-
fusions of catecholamines, angiotensin and vasopressin
in the anesthetized cat
Brit. J. Pharmacol. 38, 583-592, 1970

79. Gross, F. :

The regulation of aldosterone secretion under various conditions
Acta Endocrinol. 56, Suppl. 124, 41-64, 1967

80. Guder, W.G., U. Schmidt :

Biochemical Nephrology Vol. 8
23 rd Conference of the Gesellschaft für biologische Chemie,
Reisensburg, Germany, October 23-26, 1971, S. 318-328
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1978

81. Guyton, A.C., J.B. Langston and B. Navar :

Theory of renal autoregulation by feedback at the juxta-glomerular apparatus
Circ. Res. 15 (Suppl. I) I 187-196, 1964

82. Harada, E. and R. P. Rubin :

Stimulation of renin secretion and calcium efflux from isolated perfused kidney by noradrenaline after prolonged calcium deprivation
J. Physiol. (London) 274, 367-379, 1978

83. Hartroft, P.M. :

Electronmicroscopy of nerve endings associated with juxtaglomerular cells and macula densa
Lab. Invest. 15, 1127-1128, 1966

84. Haulica, J.D., V. Branisteanu, V. Rosca et al. :

A renin-like activity in pineal gland and hypophysis
Endocrinology 96, 508-510, 1975

84. a) Hayduk, K., G. Riegger :

Plasma renin concentration in vistar rats of different age
Pflügers Arch. 359, 249 (Suppl.) R. 125, 1975

85. Hedeland, H., J.F. Dymling and B. Hökfelt :

Catecholamines, renin and aldosterone in postural hypotension
Acta Endocrinol. 62, 399-410, 1969

86. Heeg, E. und K. Meng :

Die Wirkung des Bradykinins, Angiotensins und Vasopressins auf Vorhof, Papillarmuskel und isoliert durchströmte Herzlungenpräparate des Meerschweinchens.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol. 250, 35-41, 1965

87. Hendler, N.H. and W.D. Blake :

Hypothalamic implants of angiotensin II, carbachol and Norepinephrine on water and NaCl solution intake in rats
Comm. Behav. Biol. 4, 41-48, 1969

88. Henry, D.P., W. Aoi and M.H. Weinberger :
The effects of dopamine on renin release in vitro
Endocrinology 101, 279-283, 1977
89. Hierholzer, K., D. Neubert und H.J. Quabbe:
Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
in Endokrinologie III, 219-261, Urban u. Schwarzenberg,
München, Wien, Baltimore, 1977
90. Horky, K.J., J.M. Rojo Ortega, J. Rodriguez et al. :
Renin, renin substrat and angiotensin I-converting enzyme
in the lymph of rats
Am. J. Physiol. 220, 307-311, 1971
91. Huggins, C.G., R.J. Corcoran, J.S. Gordon et al. :
Kinetics of the plasma lung angiotensin-converting enzymes
Circ. Res. 26-27, (Suppl. I) I 93-101, 1970
92. Hughes, J., R.H. Roth :
Evidence, that angiotensin enhances transmitter release
during sympathetic nerve stimulation
Brit. J. Pharmacol. 41, 239-255, 1971
93. Igic, R., E.G. Erdös, S.J. Yeh et al. :
The angiotensin I-converting enzyme of the lung
Circ. Res. 31, (Suppl. II), II 51-61, 1972
94. Illanes, A., J. Perez-Olea, M. Quevedo et al. :
Influence of angiotensin on the effects of tyramine upon
the contractile force of isolated rabbit atria
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 158, 487-493, 1967
95. Imbs, J.L., M. Schmidt and J. Schwartz :
Effects of dopamine on renin secretion in the anesthetized
dog
Eur. J. Pharmacol. 33, 151-157, 1975
96. Inagami, T., K. Misono and A.M. Michelakis :
Definitive evidence for similarity in the active site of
renin and acidic protease
Biochem. Biophys. Res. Commun. 56, 503-509, 1974
97. Insel, P.A. and M.D. Snively :
Catecholamines and the kidney : receptors and renal function
Ann. Rev. Physiol. 43, 625-636, 1981

98. Itskovitz, H.D. and J.C. McGiff :
Hormonal regulation of the renal circulation
Circ. Res. 34-35, (Suppl. I), I'65-73, 1974
99. Janousky, D.S., J.M. Davis, W.E. Fann et al.:
Angiotensin effect on uptake of norepinephrine by
synaptosomes
Life Sci. 11, 1-11, 1972
100. Johns, E.J., H.K. Richards and B. Singer :
Effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline and
salbutamol on the production and release of renin by
isolated renal cortical cells of the cat
Brit. J. Pharmacol. 53, 67-73, 1975
101. Johnson, E.M., G.R. Marshall, P. Needelman :
Modification of responses to sympathetic nerve stimulation
by the renin angiotensin system in rats
Brit. J. Pharmacol. 51, 541-547, 1974
102. Johnson, J.A., J.O. Davis, J.S. Blaumber et al.:
Effects of hemorrhage and chronic sodium depletion on
hepatic clearance of renin
Am. J. Physiol. 220, 1677-1682, 1971
103. Johnson, J.A., J.O. Davis and R.T. Witty:
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on
renin release in the nonfiltering kidney
Circ. Res. 29, 646-653, 1971
104. Johnson, M.D., E.R. Fahri, B.R. Troen et al.:
Plasma epinephrine and control of plasma renin activity:
possible extrarenal mechanisms
Am. J. Physiol. 236, H 854-859, 1979
105. Johnson, M.D., D.N. Shier and A.C. Barger :
Circulating catecholamines and control of plasma renin
activity in conscious dogs
Am. J. Physiol. 236, H 463-470, 1979
106. Kadowitz, P.J., C.S. Sweet and M.J. Brody:
Influence of angiotensin I and angiotensin II and cocaine
on adrenergic vasoconstrictor responses in the dog hind paw
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 183, 275-283, 1972

107. Katz, F.H., P. Romfh, J.A. Smith et al.:
Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man
J. Clin. Endocrinol. Metabolism 40, 125-134, 1975
108. Katz, A.I., M.D. Lindheimer
Actions of hormones on the kidney
Ann. Rev. Physiol. 39, 97-134, 1977
109. Kebabian, J.W. and D.B. Calne :
Multiple receptors for dopamine
Nature, 277, 93-96, 1979
110. Keeton, T.K. and W.B. Campbell:
The pharmacologic alteration of renin release
Pharmacol. Rev. 32, 81-227, 1980
111. Khairallah, P.A., D. Davila, N. Papanicolaore et al.:
Effects of angiotensin infusion on catecholamine uptake and reactivity in blood vessels
Circ. Res. 28 (Suppl. II), II 96-106, 1971
112. Koch-Weser, J.:
Myocardial actions of angiotensin
Circ. Res. 14, 337-344, 1964
113. Krasney, J.A.
Effects of angiotensin on stroke volume and regional blood flow and resistance
Am. J. Physiol. 215, 1454-1461, 1961
114. La Grange, R.G., C. H. Sloop and H.E. Schmid:
Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled renal hemodynamics
Circ. Res. 33, 704-712, 1973
115. Lee, H.J., J.N. Larue and I.B. Wilson
Angiotensin-converting enzyme from porcine plasma
Biochem. Biophys. Acta, 235, 521-528, 1971
116. Lefer, A.M.:
Influence of mineralocorticoids and cations on the inotropic effect of angiotensin and norepinephrine on isolated cardiac muscle
Am. Heart J. 73, 674-680, 1967

117. Levenns, N.R., M.J. Peach and R.M. Carey:
Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function
Circ. Res. 48, 157-167, 1981
118. Lieberman, J. :
Elevation of serum angiotensin converting enzyme level in sarcoidosis
Am. J. of Medicine 59, 365-372, 1975
119. Lieberman, J., A. Nosal, L.A. Schlessner et al. :
Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis
Am. Rev. of Respiratory Disease, Vol. 120, 329-335, 1979
120. Loeffler, J.R., J.R. Stockigt and W.F. Ganong:
Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the renal nerves
Neuroendocrinology 10, 129-138, 1972
121. Lokhandwala, M.F., B.S. Jandhyala :
The role of sympathetic nervous system in the vascular actions of dopamine
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 210, 120-126, 1979
122. Malik, K.U., J.C. McGiff :
Modulation by prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney
Circ. Res. 36, 599-609, 1975
123. Menard, J., J. Berminer and P. Corvol:
Physiochemical properties of plasma renin substrate in normal, binephrectomized and estrogen treated rats
Am. J. Physiol. 226, 1434-1437, 1974
124. Meurer, K.A. :
Die Bedeutung des sympathikoadrenalen Systems für die Renin-freisetzung
Klin. Wschr. 49, 1001-1014, 1971
125. Meurer, K.A. :
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System
Sandoz Kurzmonographien, 14, 1975
126. Meyer, P., J. Menard, N. Papanicolaou et al. :
Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbit
Am. J. Physiol. 215, 908-915, 1968

127. Michelakis, A.M., J. Caudle and G.W. Liddle:
In vitro stimulation of renin production by epinephrine
norepinephrine and cyclic AMP
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 130, 748-753, 1969
128. Michelakis, A.M., R. Horton:
The relationship between plasma renin and aldosterone in
normal man
Circ. Res. 26, 27 (Suppl. I) I 185-194, 1970
129. Minnich, J.L., D. Ganten, A. Barbeau et al.:
Subcellular localization of cerebral renin-like activity
In Hypertension 72, ed. by J. Genest and E. Koiw
New York, Springer Verlag 1972, 432-435
130. Morris, B.J., J.A. Reid and W.F. Ganong:
Inhibition by α -adrenoceptor agonists
of renin release
Eur. J. Pharmacol. 59, 37-45, 1979
131. Morris, B.J., R.L. Nixon and C.I. Johnston:
Release of renin from glomeruli isolated from rat kidney
Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol. 3, 37-47, 1976
132. Mouw, D.R., S.F. Abraham, J.R. Blair-West et al.:
Brain receptors, renin secretion and renal sodium retention
in conscious sheep
Am. J. Physiol. 226, 56-62, 1974
133. Nakajama, T.G., H.S. Joshima, R. Yeh et al.:
Purification of angiotensin I converting enzyme of the lung
Biochem. Biophys. Acta 315, 430-438, 1973
134. Nasjletti, A., L.A. Lewis, G.M.C. Masson:
Electrophoretic studies on renin substrate from various
species
Am. J. Physiol. 220, 804-807, 1971
135. Nasjletti, A. and G.M.C. Masson:
Studies on angiotensinogen formation in a liver perfusion
system
Circ. Res. 30-31, Suppl. II, II 187-202, 1972
136. Natcheff, N., A. Logofetov, N. Tzaneva:
Hypothalamic control of plasma renin activity
Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 371, 279-293, 1977

137. Nolly, H.I., I.A. Reid and W.F. Ganong :
Effect of theophylline and adrenergic blocking drugs on the renin response to norepinephrine in vitro
Circ. Res. 35, 575-579, 1974
138. Oliver, W.J. and F. Gross :
Verhalten des reninähnlichen Prinzips in der Speicheldrüse der weißen Maus unter verschiedenen Bedingungen
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol. 255, 55-56, 1966
139. Ondetti, M.A. and D.W. Cushman:
Enzymes of the renin-angiotensin system and their inhibitors
Ann. Rev. Biochemistry 51, 283-308, 1982
140. Osborn, J.L., G.F. DiBona, M.D. Thames et al. :
Beta-1 receptor mediation of reninsecretion elicited by low frequency renal nerve stimulation
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 216, 265-269, 1981
141. Oshima, G.A., Gecse and E.G. Erdös :
Angiotensin I-converting enzyme of the kidney cortex
Biochem. Biophys. Acta 350, 26-37, 1974
142. Otsuka, K., T.A. Assaykeen, A. Goldfien and W.F. Ganong:
Effect of hypoglycemia on plasma renin activity in dogs
Endocrinology 87, 1306-1317, 1976
143. Page, I.H. and F.M. Bumpus :
Angiotensin, in "Handbook of Experimental Pharmacology"
New York, Springer Verlag, Vol. 37, 1974
144. Page, I.H. and F. Olmstead :
Hemodynamic effects of angiotensin, norepinephrine and bradykinin continuously measured in unanesthetized dogs
Am. J. Physiol. 201, 92-96, 1961
145. Palaic, D. and P.A. Khairallah :
Effects of angiotensin on uptake and release of norepinephrine by brain
Biochem. Pharmacol. 16, 2291-2298, 1967
146. Panisset, J.C. :
Effect of angiotensin on the release of acetylcholine from preganglionic and postganglionic nerve endings
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 313-317, 1967

147. Passo, S.S., T.A. Assaykeen, K. Otsuka et al.:
Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs
Neuroendocrinology, 7, 1-10, 1971
148. Peach, M.J. :
Renin-angiotensin system : biochemistry and mechanisms of action
Physiol. Rev. 57, 313-370, 1977
149. Peach, M.J. :
Adrenal medullary stimulation induced by angiotensin I angiotensin II and analogues
Circ. Res. 28-29 (Suppl. II), II 107-117, 1971
150. Peach, M.J., F.M. Bumpus and P.A. Khairallah :
Inhibition of norepinephrine uptake in hearts by angiotensin II and analogues
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 167, 291-299, 1969
151. Peach, M.J., F.M. Bumpus and P.A. Khairallah :
Release of adrenal catecholamines by angiotensin I
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 176, 366-376, 1971
152. Peach, M.J., W.H. Cline Jr., D. Davila et al.:
Angiotensin - catecholamine interactions in the rabbit
European J. Pharmacol. 11, 286-292, 1970
153. Peach, M.J., W.H. Cline Jr. and D.T. Watts :
Release of adrenal catecholamines by angiotensin II
Circ. Res. 19, 571-575, 1966
154. Poth, M.M., R.G. Heath and M. Ward :
Angiotensin-converting enzyme in human brain
J. Neurochem. 25, 83-85, 1975
155. Pschorr, J. :
Das Verhalten des Angiotensin I-Converting Enzyme im Plasma und in Geweben der Ratte unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation des RAS.
Diplomarbeit, 1982, Biol. Fakultät der Universität Tübingen

156. Ramdohr, B., G. Biamino, R. Schröder :
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin
und Orciprenalin am gesunden Menschen. Muskeldurchblutung,
Nierendurchblutung, Nierenfunktion.
Klin. Wschr. 50, 149 ff, 1972
157. Reid, I.A., B.J. Morris and W.F. Ganong :
The renin-angiotensin system
Ann. Rev. Physiol. 40, 377-410, 1978
158. Reid, I.A., R.W. Schrier and L.E. Earley :
An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the
release of renin
J. Clin. Invest. 51, 1861-1869, 1972
159. Reid, I.A., W.H. Tu, K. Otsuka et al. :
Studies concerning the regulation and importance of plasma
angiotensinogen concentration in dog
Endocrinology 93, 107-114, 1973
160. Richardson, D., A. Stella, G. Leonetti et al. :
Mechanisms of renal release of renin by electrical stimulation
of the brainstem in the cat
Circ. Res. 34, 425-434, 1974
161. Rosenthal, J. :
Therapeutische Aspekte der Hypertonie,
in "Arterielle Hypertonie", ed. by J. Rosenthal S. 473-524,
Springer Verlag, 1980
162. Roth, D. and Roth, M. :
Purification of angiotensin-converting enzyme from human
serum plasma
Experientia 30, 686, 1974
163. Robinson, A. :
The action of dopamine on arterial blood pressure in the rat
Acta Pharmacol. 29, 135-144, 1971
164. Ryan, J.W. :
Renin-like enzyme in the adrenal gland
Science 158, 1589-1590, 1967
165. Sachs, L. :
Statistische Methoden
Springer Verlag, 1979

166. Sanders, G.E. and C.G. Huggins :
Subcellular localization of angiotensin I converting enzyme
in rabbit lung
Nature New Biol. 230, 27-29, 1971
167. Salama, S. :
Vergleichende Untersuchungen über das Renin-Angiotensin-System
im Plasma und in mikrodisssezierten Glomeruli der Ratte
Inauguraldissertation, München 1980, Med. Fakultät LMU München
168. Sancho, J., R. Re, J. Burton et al.:
The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in
cardiovascular homeostasis in normal human subjects
Circulation 53, 400-405, 1976
169. Saruta, T., R. Cook and N.M. Kaplan :
Adrenocortical seroidgenesis: studies on the mechanism of
action of angiotensin and electrolytes
J. Clin. Invest. 51, 2239-2245, 1972
170. Schneider, E.G., J.O. Davis, J.S. Baumbert et al.:
The hepatic metabolism of renin and aldosterone: a review
with new observations on the hepatic clearance of renin
Circ. Res. 26-27, (Suppl. I) I 175-183, 1970
171. Schweisfurth, H.:
Lokalisation, Charakterisierung und physiologisches Ver-
halten des Angiotensin I-Converting Enzyme
Inauguraldissertation, 1975, Med. Fakultät LMU München
172. Schweisfurth, H., H. Wernze :
Changes of serum angiotensin I-converting enzyme in
patients with viral hepatitis and liver cirrhosis
Acta Hepatogastroenterol. (Stuttgart) 36, 207, 1979
173. Scornik, O.A. and A.C. Paladini :
Angiotensin blood levels in hemorrhagic hypotension
and other related conditions
Am. J. Physiol. 206, 553-556, 1964
174. Sealey, J.E. :
Enzymatic release of vasoactive peptides
ed. by F. Gross and G. Vogel, 117-136, 18, New York,
Raven, 1980

175. Severs, W.B., J. Summy, J.S. Taylor et al. :
A central effect of angiotensin : release of pituitary
pressor material
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 174, 27-34, 1970
176. Shade, R.E., J.O. Davis, J.A. Johnson et al. :
Mechanism of action of angiotensin II and antidiuretic hormone
on renin secretion
Am. J. Physiol. 224, 926-929, 1973
177. Siniako, A.R., B.L. Mirkin :
Effect of neonatal sympathectomie with 6-hydroxydopamine
on reactivity of the renin-angiotensin-system in
spontaneously hypertensive rats.
Clin. Sci. 59, 123-129, 1960
178. Siniako, A.R., B.L. Mirkin :
Role of adrenergic nervous and renin angiotensin-system in
the development of genetic hypertension
Hypertension in the young and old, ed. by G. Onasti and
K.E. Kim by Grune and Statton, 1981
179. Skeggs, L.T., K.E. Lentz, H. Hochstrasser et al. :
The purification and partial characterization of several
forms of hog substrate
J. Exptl. Med. 118, 73-98, 1963
180. Skeggs, L.T., J.R. Kahn and N.P. Shumway :
Preperation and function of the hypertensin-converting enzyme
J. Exptl. Med. 103, 295-299, 1956
181. Sowers, J.R., J.D. Barrett, M.P. Sambhi :
Dopaminergic modulation of renin release in Heterogenety
of renin and renin substrate
ed. by M.P. Sambhi, 365-371, 1979
182. Starke, K. :
Action of angiotensin on uptake, release and metabolism
of ¹⁴C noradrenaline by isolated rabbit hearts
Europ. J. Pharmacol. 14, 112-123, 1971
183. Stevens, R.L., E.R. Micalizzi, D.C. Fessler et al. :
Angiotensin I-converting enzyme of calf lung : method of
assay and partial purification
Biochemistry 11, 2999-3007, 1972

184. Stowe, N.T., J. Schnermann, M. Hermle :
Feedback regulation of nephron filtration rate during
pharmacologic interference with the renin angiotensin
and adrenergic systems in rats
Kidney Int. 15, 473-486, 1979
185. Sullivan, M.G. and J.C. McGiff :
Kallikrein-Kinin und Prostaglandin System bei Hypertonie
in "Arterielle Hypertonie", ed. J. Rosenthal
S. 254-280, 1984
186. Tangigawa, H., D.J. Allison and T.A. Assaykeen:
Comparison of the effects of various catecholamines on plasma
renin activity alone and in the presence of adrenergic
blocking agents
in "Hypertension 72", 34-44, 1972
187. Tigerstedt, R. and P.G. Bergman :
Niere und Kreislauf
Skand. Arch. Physiol. 8, 223-271, 1898
188. Thames, M.D., G.F. DiBona :
Renal nerves modulate the secretion of renin mediated by
non neural mechanisms
Circ. Res. 44, 645-652, 1979
189. Thureau, K., H. Dahlheim and P. Granger :
On the local formation of angiotensin at the site of the
juxtaglomerular apparatus
Proc. 4 th Intern. Congr. Nephrol, Stockholm, 1969, vol 2,
Karger, Basel, 24-30, 1970
190. Thureau, K., H. Dahlheim, A. Grüner et al. :
Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus
by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa
Circ. Res. 31-32 (Suppl. II), II 182-186, 1972
191. Thureau, K. and J. Schnermann :
Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als
regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat
Klin.Wschr. 43, 410-413, 1965
192. Thureau, K., J. Schnermann, W. Nagel et al.:
Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a
factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus
Circ. Res. 20-21 (Suppl. II), II 79-90, 1967

193. Tobian, L., A. Tombouljian and J. Janęcek :
Effect of high perfusion pressures on the granulation
of juxtaglomerular cells in the isolated kidney
J. Clin. Invest. 38, 605-610, 1959
194. Torretti, J. :
Sympathetic control of renin release
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22, 167-192, 1982
195. Ueda, H., S. Katayama and R. Kato :
Area postrema - angiotensin sensitive site in brain
Advan. Exptl. Biol. Med. 17, 109-116, 1972
196. Ueda, H., H. Yusada, Y. Takabatake et al. :
Increased renin release evoked by mesencephalic stimulation
in the dog
Jpn. Heart. J. 8, 498-506, 1967
197. Vander, A.J. :
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin
secretion in anesthetized dogs
Am. J. Physiol. 209, 659-662, 1965
198. Vander, A.J. :
Control of renin release
Physiol. Rev. 47, 359-382, 1967
199. Vander, A.J. :
Direct effects of potassium on renin secretion and renal
function
Am.J. Physiol. 219, 455-459, 1970
200. Vander, A.J. and J. Carlson :
Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion
in anesthetized dogs
Circ. Res. 25, 145-152, 1969
201. Vander, A.J., L.L. Kay, M.E. Dugan et al. :
Effects of noise on plasma renin activity in rats
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 154, 24-26, 1977
202. Vander, A.J. and G.W. Geelhoed :
Inhibition of renin secretion by angiotensin II
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 120, 399-403, 1965

203. Vander, A.J. and J.R. Luciano :
Neural and humoral control of renin release in salt depletion
Circ. Res. 20-21 (Suppl. II), II 69-77, 1967
204. Vandongen, R. and D.M. Greenwood :
The stimulation of renin secretion by non-vasoconstrictor infusions of adrenaline, noradrenaline in the isolated kidney
Clin. Sci. Mol. Med. 49, 609-612, 1975
205. Vandongen, R. and W.S. Peart :
The inhibition of renin secretion by alpha-adrenergic stimulation in the isolated rat kidney
Clin. Sci. Mol. Med. 47, 471-479, 1974
206. Vandongen, R., W.S. Peart and G.W. Boyd :
Adrenergic stimulation of renin secretion in the isolated perfused rat kidney
Circ. Res. 32, 290-296, 1973
207. Vandongen, R., K.D. Strong, M.H. Poesse :
Suppression of renin secretion in the rat kidney by a nonvascular α -adrenergic mechanism
Circ. Res. 45, 435-439, 1979
208. Vane, J.R. and J.C. McGiff :
Possible contributions of endogenous prostaglandins to the control of blood pressure
Circ. Res. 36, (Suppl. I), I 68-75, 1975
209. Vecsei, P. :
Radioimmunoassay
Med. Klinik 73, 497-507, 1978
210. Veyrat, R., H.R. Brunner, E.C. Manning and A.F. Muller :
Inhibition de l'activité de la renin plasmatique par le potassium
J. Urol. Nephrol. 73, 271-275, 1967
211. Veyrat, R. and E. Rosset :
In vitro renin release by human kidney slices : effect of norepinephrine angiotensin II and I and aldosterone in Hypertension 72, ed. by J. Genest and F. Koiw, 44-54, 1972

212. Wägermark, J., U. Ungerstedt and A. Ljungquist:
Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells
of the kidney
Circ. Res. 22, 149-153, 1968
213. Waldhausl, W.K., C.P. Lucas, J.W. Conn et al.:
Studies on the partial isolation of human renin
Biochem. Biophys. Acta, 221, 536-548, 1970
214. Wathen, B.L., W.S. Kingsbury, D.A. Stouder et al.:
Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II
on renin release in anesthetized dogs
Am. J. Physiol. 209, 1012-1024, 1965
215. Weinberger, M.H., W. Aoi and D.P. Henry:
Direct effect of beta-adrenergic stimulations on renin
release by the rat kidney slice in vitro
Circ. Res. 37, 318-324, 1975
216. Weir, R.J., J.J. Brown, R. Fraser et al.:
Relationship between plasma renin, renin-substrate,
angiotensin II and electrolytes in normal pregnancy
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 108-115, 1975
217. Werle, E., I. Trautschold, K. Krammer et al.:
Anreicherung und Immunspezifität des Isorenin der
Glandula submaxillaris der Maus
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1441-1448, 1968
218. Wernze, H. :
Allgemeine und endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik
beim Hochdruck.
in "Arterielle Hypertonie", ed. by J. Rosenthal,
Springer Verlag, 526-556, 1984
219. Wilcox, C.S., M.J. Aminoff, A.B. Kurtz and J.D.H. Salter:
Comparison of renin response to dopamine and noradrenaline
in normal subjects and patients with autonomic insufficiency
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 481-488, 1974

220. Winer, N., D. S. Chokshi and W.G. Walkenhorst :
Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines and
adrenergic receptor antagonists on renin secretion
Circ. Res. 29, 239-248, 1971
221. Yamamoto, K., T. Hasegawa, M. Miyazaki and J. Ueda :
Control of renin secretion in the anesthetized dog.
Relationship between renin secretion and plasma sodium
concentration and GFR in the perfused kidney
Japan. Circ. J. 33, 593-600, 1969
222. Yang, H.Y.T. and N.H. Neff :
Distribution and properties of angiotensin converting
enzyme of rat brain
J. Neurochem. 19, 2443-2450, 1972
223. Zanchetti, A., A. Stella, G. Leonetti et al. :
Control of renin release : a review of experimental evidence
and clinical implications
Am. J. Cardiol. 37, 675-691, 1976
224. Zehr, J.E. and E.O. Feigl :
Suppression of renin activity by hypothalamic stimulation
Circ. Res. 32-33, Suppl. I, I 17-27, 1973
225. Zimmermann, B.G., S.K. Gomer and J.C. Liao :
Action of angiotensin on vascular adrenergic nerve endings.
Facilitation of norepinephrine release
Federation Proc. 31, 1344-1350, 1972

Zusammenfassung

Das Verhalten der Renin- und Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivität im Serum und im Nierenrindenhomogenat der Ratte wurde in der vorliegenden Arbeit unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation des sympathischen Nervensystems mittels Dopamin, Noradrenalin bzw. Adrenalin untersucht.

Die Reninkonzentration im Serum unbehandelter Tiere lag in dem in der Literatur angegebenen Meßbereich. Eine signifikant erhöhte SRC wurde nach Applikation des überwiegend β -adrenergen Adrenalin erzielt. Zu einer Aktivitätssteigerung des renalen Reningehalts kam es außer nach Adrenalingabe auch nach Noradrenalin- bzw. Dopaminapplikation. Dabei muß in Erwägung gezogen werden, daß bei der radioimmunologischen Bestimmung möglicherweise weniger oder aber inaktive Vorstufen des Renin miterfaßt werden könnten. Als weiteres, die Angiotensinbildung direkt beeinflussendes Enzym wurde das Verhalten des Angiotensin I-Converting Enzyme untersucht. Dabei fiel im Serum unbehandelter männlicher Versuchstiere eine im Vergleich zu den weiblichen signifikant erhöhte ACEA auf. Es ist denkbar, daß sich hierbei die hohen spezifischen ACE-Aktivitäten von Hoden und Nebenhoden auf die Enzymaktivität im Serum auswirken.

Nach Adrenalin- oder Noradrenalingabe wurde im Serum eine signifikant erhöhte ACE-Aktivität gemessen.

Da es Hinweise auf die Existenz eines renalen Iso-Converting Enzymes gibt, dessen pH-Optimum sich von dem im Serum vorkommenden Enzym unterscheidet, wurden die Enzymbestimmungen für das Nierenrindenhomogenat bei unterschiedlichem Inkubations-pH durchgeführt. Dabei bestätigte sich die Existenz eines renalen Isoenzym.

Noradrenalin- bzw. Dopamingabe führten zu einer gesteigerten ICEA.

Nach Dopaminapplikation zeigte sich bei Geschwistertieren eine dosisabhängige Steigerung der ICE-Aktivität.

Die vorliegenden Resultate weisen darauf hin, daß das renale Iso-Converting Enzyme, das im Serum gemessene Angiotensin I-Converting Enzyme und das Renin unter anderem auch dem Einfluß des vegetativen Nervensystems unterliegen. Dabei führt eine Stimulation des sympathischen Nervensystems anscheinend zu einer Aktivitätssteigerung dieser Enzyme.

Herrn Professor Dr. Herbert Dahlheim danke ich für die Überlassung des Themas und das ständige Interesse an dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei seinen Mitarbeitern Fräulein I. Jakob , Fräulein J. Pschorr, Herrn Dr. M. Michailov und Herrn G. Wittmann für ihre Mithilfe und Assistenz in labor-technischen Fragen. Weiterhin gilt mein Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Firma Giuliani Pharma, Hannover, für die wertvolle Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 16. März 1955 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Hans Richter und seiner Ehefrau Anneliese Richter, geb. Veith, in Heidelberg geboren. Nach dem Besuch der Grundschule trat ich 1966 in das humanistische Kurfürst-Friedrich-Gymnasium Heidelberg ein. Dort legte ich 1974 das Abitur ab. Anschließend leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Ab Wintersemester 1975/76 studierte ich Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Vom Wintersemester 1979/80 an setzte ich mein Studium an der Ludwig Maximilians-Universität München fort. Gemäß der Approbationsordnung habe ich nach bestandem Physikum (September 1977) im September 1978 den ersten, im August 1980 den zweiten und im April 1982 den dritten Teil des Staatsexamens abgelegt. Im Mai 1982 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Nach dem Wechsel an die Ludwig Maximilians-Universität München begann ich bei Herrn Prof. Dr. Dahlheim im März 1980 am Physiologischen Institut der Universität München mit den wissenschaftlichen Arbeiten für meine Dissertation. Ich befaßte mich mit dem Verhalten der Renin- und Angiotensin I-Converting Enzyme-Aktivitäten im Serum und Nierengewebe der Ratte unter Kontrollbedingungen und nach Katecholaminapplikation. Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde im Dezember 1982 abgeschlossen.

Seit Januar 1983 bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Donauwörth tätig.

